

**Die Bestimmung der Inulin- und
PAH (Paraaminohippursäure)-
Nierenclearance ohne Urinanalyse**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Düsseldorf

von

WILHELM LAHME

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533922_0001

**Die Bestimmung der Inulin- und
PAH (Paraaminohippursäure)-
Nierenclearance ohne Urinanalyse**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Düsseldorf

von

WILHELM LAHME



"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Schnurr

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Boeminghaus

Inhaltsverzeichnis

=====

Seite

1.	Einleitung	5
2.	Methoden und Patienten	7
2.1.	Auswahl der Patienten	7
2.2.	Protokoll der Blut- und Urinprobensammlung für die Bestimmung der Inulin- und PAH- Clearance	8
2.3.	Nachweismethoden	11
2.3.1.	Inulin	11
2.3.2.	PAH	12
2.3.3.	Harnstoff-N, Kreatinin und Albumin im Serum	14
2.4.	Berechnung der Clearance	16
2.4.1.	Clearance mit Urinproben	16
2.4.2.	Clearance ohne Urinproben	16
2.5.	Berechnung der Körperoberfläche	17
2.6.	Berechnung des Inulin-Verteilungsraumes	18
2.7.	Berechnung zum Vergleich beider Methoden	19
2.8.	Statistische Analysen	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Konstitutionsgrößen, Albumin-, Harnstoff-N- und Kreatinin-Konzentration im Serum	20
3.2.	Inulin-Clearance	20
3.3.	PAH-Clearance	21
3.4.	Übereinstimmung beider Clearance-Methoden	23
3.5.	Physiologisch aktives Extrazellulärvolumen	23
3.6.	Albumin-Konzentration	24
3.7.	Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration	24
	Tabellen	25
	Abbildungen	35

	Seite
4. ⁴ Diskussion	41
4.1. Theoretische und praktische Forderungen an die Clearance und die Clearance-Substanzen	41
4.1.1. Inulin	42
4.1.2. Mannitol, Kreatinin und Natriumthiosulfat	42
4.1.3. PAH	43
4.1.4. Clearance-Ergebnisse unter Normalbedingungen	44
4.2. Störfaktoren der Clearance-Untersuchung	46
4.2.1. Interferenz bei der Analyse von Inulin und PAH	46
4.2.2. Beeinflussung der PAH-Ausscheidung	47
4.2.3. Verteilung der Testsubstanzen	47
4.3. Vor- und Nachteile der konventionellen Clearance-Technik	48
4.3.1. Konstanter Plasmaspiegel	48
4.3.2. Blasenkatheter	49
4.3.3. Beurteilung der Clearance-Methode mit gleichzeitiger Urin- und Serumanalyse	50
4.3.4. Alternative Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion	50
a) Kreatinin	50
b) Single-Shot-Clearance	52
4.4. Alternativ-Clearance ohne Urinsammlung	54
4.4.1. Konstanter Plasmaspiegel	54
4.4.2. Wegfall des Blasenkatheterismus und der Urinsammlung	55
4.4.3. Vergleich der alternativen Methode mit der konventionellen Clearance-Technik	55
4.5. Schlußfolgerung	56
5. Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	59

1. Einleitung =====

Zur Beurteilung einer Nierenerkrankung ist neben der morphologischen und bakteriologischen Diagnostik eine eingehende Funktionsanalyse nötig. Dies ist notwendig, weil einerseits hieraus Klarheit über die Schwere der Erkrankung verschafft werden kann, andererseits sind laufende Funktionsuntersuchungen zur Beurteilung des Verlaufs und damit auch der Prognose der Nierenerkrankung erforderlich.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eignen sich die Serumkonzentrationen der harnpflichtigen Substanzen als gute Parameter der Nierenfunktion. Bei normalen oder nur geringfügig erhöhten Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff sind Clearance-Untersuchungen die geeigneten Methoden, die Nierenfunktion zu beurteilen.

MÖLLER, McINTOSCH, VAN SLYKE haben 1928 den Begriff der Clearance geprägt. Sie bezeichnen mit Clearance ein virtuelles Plasmavolumen, welches in einer Zeiteinheit durch die Niere von einer bestimmten Substanz befreit wird. Während zunächst körpereigene Substanzen zu Clearance-Untersuchungen herangezogen wurden, haben RICHARDS et al. (1934) sowie SHANNON et al. (1935b) das Inulin zur Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und SMITH et al. (1945) die Para-amino-hippursäure (PAH) zur Bestimmung des renalen Blutplasmaflusses (RPF) in die Diagnostik eingeführt. Ein Nachteil der sehr aussagekräftigen Clearance-Untersuchungen des Inulins und der PAH ist, daß es zur exakten Bestimmung der Urinausscheidung und der Urinkonzentration der Versuchssubstanz erforderlich ist,

dem Patienten einen Blasenkatheter zu legen. Dies verhindert häufige und längerdauernde Clearance-Untersuchungen.

1946 haben EARLE und BERLINER eine Clearance-Methode vorgestellt, die sie an drei Patienten mit normaler Nierenfunktion durchgeführt haben. Sie verglichen die herkömmliche Clearance-Methode mit einer Versuchsanordnung, die auf den Blasenkatheter verzichtete und statt der Zufuhr die Zufuhr der Testsubstanzen bestimmte. Die Methode konnte sich nicht durchsetzen, sie ist nicht wieder untersucht worden. REUBI (1970) hält diese Methode, zusammen mit anderen Versuchsanordnungen, für nicht ausreichend genau.

Da Clearance-Untersuchungen durch Bestimmung der Zufuhr und der Plasmakonzentration in anderen Bereichen, z.B. in der Endokrinologie, sich durchgesetzt haben (TAIT 1962), war es das Ziel dieser Untersuchung eine Clearance-Untersuchung der Nieren, die auf die Urinsammlung verzichtet, mit der konventionellen Clearance-Methode mit Urinsammlung zu vergleichen. Darüberhinaus sollte der Vergleich bei einem Patientengut durchgeführt werden, das auch deutlichere Einschränkungen der Nierenfunktion aufwies.

2. Methoden und Patienten

2.1. Auswahl der Patienten

Die Clearance-Untersuchungen wurden in der Zeit vom 2.8.1976 bis zum 5.10.1976 an 25 Patienten der Med.Klinik A der Universität Düsseldorf (16 Frauen, 9 Männer) durchgeführt. Der Anlass für die Clearance-Untersuchungen waren Kontrolluntersuchungen bei histologisch nachgewiesenen Glomerulonephritiden, oder die Untersuchung wurde im Rahmen einer eingehenden Nierendiagnostik durchgeführt. Es handelte sich sowohl um ambulante als auch um stationäre Patienten. Die Grunderkrankungen der einzelnen Personen sind der Tabelle I zu entnehmen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 33,4 Jahren (17 - 52 Jahre).

Alle Untersuchungen wurden um 7³⁰ h begonnen. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Patienten nüchtern, befanden sich in einem ausreichend hydrierten Zustand und hatten eine Woche vor der Untersuchung alle Medikamente abgesetzt. Vor Beginn der Clearance-Untersuchung wurde das Körpergewicht und die Größe bestimmt.

Neben der herkömmlichen Methode der Inulin- und PAH-Clearance mit gleichzeitiger Bestimmung der Urinausscheidung der Testsubstanzen, wurden die Inulin- und PAH-Clearance ohne Berücksichtigung der Urinanalyse nur aus der Serumkonzentration und der Infusionsrate errechnet (siehe nachfolgendes Protokoll). Gleichzeitig wurden der Inulin-Verteilungsraum, die Konzentration von Harnstoff-N-, Kreatinin und Albumin im Serum bestimmt.

2.2. Protokoll der Blut- und Urinprobensammlung für die Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance

Vor Beginn der Untersuchung wurde den Patienten Inulin und PAH in einer Vorinjektion ("prime dose") verabreicht, um schneller ein Fließgleichgewicht zu erreichen. Anschliessend wurden die Testsubstanzen in niedriger Konzentration mit einer Motorpumpe gleichmäßig infundiert, um das erreichte Fließgleichgewicht zu erhalten ("Dauerinfusion").

Zur Berechnung der Clearance wurden Inulin- und PAH-Konzentration in Serum und Urin, die Urinmenge pro Zeiteinheit, sowie die Infusionsrate der Testsubstanzen mit der Motorpumpe benötigt. Für die Bestimmung des Inulin-Verteilungsraums benötigten wir darüberhinaus die mit der "prime dose" verabreichten Inulinmengen.

Verwendete Testsubstanzen:

Inulin (Laevosangesellschaft Linz), Konzentration der Gebrauchslösung 0,1 g/ml

PAH ("Nephrotest" der Firma Biologische Arbeitsgemeinschaft Lich), Konzentration der Gebrauchslösung 0,22 g/ml

Herstellung der Injektions- bzw. Infusionslösungen:

"prime dose" in einer 30 ml-Injektionsspritze wurden
3 ml PAH-Lösung ($\approx$ 0,66 g PAH) und 26 ml
Inulin-Lösung ($\approx$ 2,6 g Inulin) gemischt

"Dauerinfusion" In einer 50 ml-Injektionsspritze wurden
3 ml PAH-Lösung ($\approx$ 0,66 g PAH), 24 ml
Inulin-Lösung ($\approx$ 2,4 g Inulin) und
23 ml 0,9% NaCl-Lösung gemischt. Die

Injektionsspritze wurde dann an eine Motorpumpe ("Perfusor", Firma Braun/Melsungen) angeschlossen. Die Inulin-Konzentration betrug 0,05 g/ml, die PAH-Konzentration 0,0132 g/ml.

"Dauertropfinfusion" "Sterisal" Lösung (Na 150,63 mval/l, K 1,34 mval/l, Mg 0,89 mval/l, Ca 1,77 mval/l, Cl 152,8 mval/l, HCO_3 1,19 mval/l, H_2PO_4 1,16 mval/l).

Zeitplan der Clearance-Untersuchung

- 7³⁰ h: Nach Einführung eines Dauerkatheters unter sterilen Bedingungen wurde der in der Blase enthaltene Urin zur Leerwertbestimmung entleert. Zur selben Zeit erhielt der Patient ca. 600 ml Pfefferminztee zu trinken, um während der Untersuchung einen genügenden Harnfluß von 1-3 ml/min. zu gewährleisten.
- 8⁰⁰ h: Nach Abnahme einer Blutprobe für die Leerwertkontrolle erhielt der Patient die erste Injektion einer Mischung aus 0,66 g PAH und 2,6 g Inulin als "prime-dose". Dann wurde die "Dauerinfusion" durch die Zufuhr von Inulin und PAH mittels Perfusorspritze (Infusionsgeschwindigkeit 0,5 ml/min.) begonnen. Gleichzeitig erfolgte die Dauertropfinfusion von "Sterisal" mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/min.
- 8³⁰ h: Nach Spülung der Blase mit 50 ml sterilem Aqua bidest. und Durchblasen des Katheters mit Luft wurde die Blase entleert und der Urin nur für die Berechnung des Verteilungsraumes herangezogen.

- 8⁴⁰ h: Die erste Blutprobe wurde an der kontralateralen Seite entnommen, die Kanüle mit Heparin gefüllt und verschlossen, um sie für die nächsten Abnahmen zu belassen.
- 8⁵⁰ h: Der in der Blase gesammelte Urin wurde entnommen, die Blase wiederum mit 50 ml sterilem Aqua bidest. und der Katheter mit Luft gespült, die Urinmenge registriert und als erste Urinprobe zur Messung der Ausscheidung der Testsubstanz verwendet. Anschließend wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Inulin-Verteilungsraumes entnommen und die bis dahin infundierte Menge des Inulin in der Perfusorspritze registriert.
- 9⁰⁰ h: Abnahme der zweiten Blutprobe wie zur Zeit 8⁴⁰ h.
- 9¹⁰ h: Abnahme der zweiten Urinprobe wie zur Zeit 8⁵⁰ h, Abnahme der zweiten Blutprobe zur Bestimmung des Inulin-Verteilungsraumes und Ablesen der infundierten Inulinmenge wie oben.
- 9²⁰ h: Abnahme der dritten Blutprobe wie zum Zeitpunkt 8⁴⁰ h.
- 9³⁰ h: Abnahme der dritten Urinprobe wie oben, Abnahme der dritten Blutprobe zur Bestimmung des Inulin-Verteilungsraumes und Ablesen der infundierten Inulinmenge wie oben.

2.3. Nachweismethoden

2.3.1. Inulin

Prinzip der Nachweismethode (DEUTSCH 1949)

Die Methode beruht auf dem Nachweis von Fructose mit Resorcin, die nach hydrolytischer Spaltung von Inulin entsteht. Die Menge wird photometrisch bestimmt.

Folgende Lösungen werden verwendet:

- I 10% ige Zinksulfat-Lösung:
50 g Zinksulfat (Merck Nr. 8863) in Aqua bidest. lösen, auf 500,0 ml Aqua bidest. auffüllen.
- II Resorcin-Reagenz:
0,1 g Resorcin (Merck Nr. 7593)
0,25 g Thioharnstoff (Merck Nr. 7979)
in 100,0 ml 96% iger Essigsäure (Merck Nr. 90062)
lösen. In dunkler Flasche aufbewahren.
- III 0,5 n NaOH-Lösung
- IV 30% ige HCl-Lösung (Merck Nr. 318)

Ausführung:

Es werden 1,0 ml Urin bzw. Serum
2,0 ml 10% ige Zinksulfat-Lösung
2,0 ml 0,5 n NaOH-Lösung und
5,0 ml Aqua bidest. zusammengegeben.

Die Mischung wird nach 10 Minuten filtriert (Filter: Schleicher und Schüll Nr. 595 Ø 9 cm).

Das Urinfiltrat wird 1 : 10 bzw. 1 : 20 verdünnt. Die Verdünnung erfolgt, um die unterschiedliche Inulinkonzentration zu berücksichtigen. Das Serumfiltrat bleibt unverdünnt.

Vom Filtrat bzw. der Verdünnung wird

2,0 ml in Reagenzgläser gegeben

1,0 ml Resorcin-Reagenz und

7,0 ml 30% ige HCl-Lösung dazugegeben.

Die Mischung wird 10 Minuten in einem 80° C Wasserbad erhitzt. Dabei entwickelt sich ein blauer Farbkomplex unbekannter chemischer Konstitution. Nach Abkühlung wird mit dem Photometer Eppendorf bei 546 nm die Extinktion des Farbkomplexes in einer 1,0 cm Küvette gegen die Leerwerte abgelesen.

Die Messung der Inulinkonzentration in den zur Injektion und Infusion verwendeten Lösungen erfolgt in analoger Weise nach vorausgegangener Verdünnung der Lösung auf 1 : 100 mit Aqua bidest.

Die Inulin-Konzentration der Probe wird an Hand der gemessenen Extinktion auf einer Eichkurve (Abb. 1) abgelesen und mit den jeweiligen Verdünnungen korrigiert.

2.3.2. PAH

Prinzip der Nachweismethode: (SMITH et al. 1938)

Die Aminogruppe der PAH wird mit Na-Nitrit diazotiert, der Nitritüberschuß mit Aminosulfonsäure gebunden. Der Zusatz von bromwasserstoffsäurem- α -Naphthylamin ergibt mit der diazotierten PAH einen roten Farbkomplex. Die Bestimmung erfolgt photometrisch.

Folgende Lösungen werden verwendet:

I Cadmiumsulfat-Lösung:

17,5 g Cadmiumsulfat (Merck Nr. 2027) in
84,6 ml 1 n H_2SO_4 lösen und auf 500,0 ml mit
Aqua bidest. auffüllen.

- II 0,1% ige Na-Nitrit-Lösung:
0,1 g Na-Nitrit (Merck 6549) in 100,0 ml
Aqua bidest. lösen.
- III 0,5% ige Aminosulfonsäure:
0,5 g Aminosulfonsäure (Biologische Arbeits-
gesellschaft Lich) in 100,0 Aqua bidest
lösen.
- IV 0,1% iges bromwasserstoffsäures- α -naphthylamin:
0,1 g N-Äthyl- α -naphthylaminhydrobromid (Bio-
logische Arbeitsgesellschaft Lich) in 100,0 ml
Aqua bidest. lösen.

Die Lösungen II, III, IV sind kühl (4° C) aufzubewahren.

Ausführung:

Der Urin wird in Abhängigkeit von der Urinmenge auf
1 : 50 bzw. 1 : 100 verdünnt. Das Serum bleibt unver-
dünnt.

Es werden 3,0 ml Cadmiumsulfat-Lösung
10,0 ml Aqua bidest.
1,0 ml Urinverdünnung bzw. Serum und
1,0 ml 1 n NaOH Lösung gemischt.

Die Mischung wird nach 10 Minuten filtriert (Filter:
Schleicher und Schüll Nr. 595 Ø 9 cm).

Anschließend wird 5,0 ml Filtrat
0,5 ml 1 n HCl-Lösung und
0,25 ml 0,1% ige Na-Nitrit-Lösung
gemischt,
nach 3 Min. 0,25 ml 0,5% ige Aminosulfonsäure und
nach 3 Min. 0,25 ml 0,1% iges bromwasserstoff-
säures- α -naphthylamin dazugegeben.

Die Mischung ist gut zu schütteln und 2 Stunden stehen
zu lassen. Dabei entwickelt sich in der Lösung ein

roter Farbstoffkomplex. Danach wird mit dem Photometer Eppendorf bei 546 nm in einer 1 cm Küvette gegen die Leerwerte die Extinktion des Farbkomplexes abgelesen.

Die PAH-Konzentration wird an Hand der gemessenen Extinktion auf einer Eichkurve (Abb. 2) abgelesen und mit den jeweiligen Verdünnungen korrigiert.

Zur Bestimmung der Clearance ohne Urinsammlung ist die Konzentration von PAH in der Perfusorspritze zu ermitteln. Die Ausführung der Bestimmung erfolgt wie oben beschrieben mit einer anfänglichen Verdünnung der Infusionslösung von 1 : 500.

2.3.3. Harnstoff-N, Kreatinin und Albumin im Serum

Harnstoffbestimmung:

Harnstoff wird durch Urease in Ammoniak und Kohlendioxyd gespalten. Ammoniak gibt mit Phenol und Natriumhypochlorid in Anwesenheit von Natriumnitroprussid als Katalysator einen blauen Farbkomplex, dessen Extinktion photometrisch bestimmt wird. Die Bestimmung des Harnstoff-N erfolgt mit der Testkombination der Firma Boehringer nach der Methode von FAWCETT (1960).

Kreatininbestimmung:

Kreatinin bildet mit Pikrinsäure einen roten Farbstoff, dessen Extinktion photometrisch bestimmt wird. Die Bestimmung des Kreatinin erfolgt mit der Testkombination der Firma Boehringer nach der Methode von JAFFE (RICH-TERICH 1971).

Serum-Albuminbestimmung:

Die Bestimmung der relativen Albumin-Konzentration im Serum erfolgt durch die elektrophoretische Auftrennung

der Proteinfraction. Aus der gleichzeitig bestimmten Konzentration von Gesamt-Eiweiß mit der Biuret-Reaktion wird die absolute Albumin-Konzentration errechnet (RICK 1974).

2.4. Berechnung der Clearance

2.4.1. Berechnung der Clearance mit Urinproben (Konventionelle Clearance)

Jede Clearance wird nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{U \times V}{S} \quad [\text{ml/min}]$$

Hierbei bedeuten:

C = Clearance (Plasmavolumen in ml/min)

S = Konzentration der Clearance-Substanz im Serum (mg/ml)

U = Konzentration der Clearance-Substanz im Urin (mg/ml)

V = Harnvolumen (ml/min)

Entsprechend errechnet sich die Inulin-Clearance wie folgt

$$C_{\text{In}} = \frac{U_{\text{In}} \times V}{S_{\text{In}}} \quad [\text{ml/min}]$$

Die Voraussetzung für die Anwendung dieser Formel ist, daß die Plasmakonzentration der Testsubstanz während der Untersuchung konstant bleibt (SMITH 1951, ELKINTON et al. 1960). D.h. es muß ein steady-state der Verteilungsvorgänge erreicht worden sein.

Die Berechnung von PAH erfolgt analog.

2.4.2. Berechnung der Clearance ohne Urinproben (Alternativ-Clearance)

Die Berechnung der konventionellen Clearance beruht auf der schon beschriebenen Formel:

$$C = \frac{U \times V}{S} \quad [\text{ml/min}]$$

Dies gilt nach der Einstellung eines konstanten Plasmaspiegels, d.h. im Fließgleichgewicht.

Falls im Fließgleichgewicht der Plasmaspiegel tatsächlich konstant bleibt, dann muß bei gleichzeitig konstanter Clearance während des Meßvorganges die Ausscheidung der Clearance-Substanz gleich deren Zufuhr sein, sofern eine extrarenale Ausscheidung oder ein Metabolismus ausgeschlossen werden kann. Daraus läßt sich ableiten, daß bei konstantem Plasmaspiegel und konstanter Clearance während der Untersuchung gilt:

$$\text{Einfuhr} = \text{Ausfuhr}$$

$$\text{Konz. (E)} * \text{Geschw. (E)} = \text{Konz. (Urin)} * \text{Zeitvolumen (Urin)}$$

$$\text{wenn} \quad C = \frac{\text{Konz. (Urin)} * \text{Zeitvolumen (Urin)}}{S} \text{ ist,}$$

$$\text{dann ist} \quad C = \frac{\text{Konz. (Einfuhr)} * \text{Geschw. (Einfuhr)}}{S}$$

Damit läßt sich die Clearance aus der Infusionsrate der Testsubstanz (mg/min) und aus der Serum-Konzentration (mg/ml) berechnen.

2.5. Berechnung der Körperoberfläche

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt nach der Formel von BOYD (1935) (Zit. nach PLENNERT et al. 1973).

$$KO = 3 \times 207 G^{0.7285-0.0188 \log G} \times H^{0.3}$$

KO = Körperoberfläche (cm²)

G = Gewicht (g)

H = Größe (cm)

2.6. Berechnung des Inulin-Verteilungsraumes

In der vorgelegten Untersuchung wurde gleichzeitig der Inulin-Verteilungsraum bestimmt.

Nach MERTZ (1962) ist bei einer Zufuhr der Clearance-Substanzen, wie sie hier beschrieben ist, etwa 55 Minuten nach Beginn der Erhaltungsinfusion ein steady-state der Inulin-Verteilung anzunehmen. Daher wurden 55, 75 und 95 Minuten nach Beginn der Inulin-Zufuhr Messungen des Inulin-Verteilungsraumes vorgenommen.

Der Inulin-Verteilungsraum errechnet sich nach MERTZ (1962) (1957 a) aus folgender Formel:

$$VV = \frac{E - A}{S}$$

Hierbei bedeuten:

VV = Verteilungsvolumen

E = Einfuhr

A = Ausfuhr

S = Serumkonzentration

Es wurden zum jeweiligen Zeitpunkt folgende Messwerte bestimmt:

- a) Einfuhr = "prime-dose" + Inulinmenge, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme infundiert war.
- b) Ausfuhr = Inulinmenge, die zum Zeitpunkt der Messung im Urin ausgeschieden war.
- c) S = Serumkonzentration

Die Bestimmung der infundierten Inulinmenge erfolgte durch die Berechnung der bis zum jeweiligen Meßzeitpunkt infundierten Gesamtmenge des Inulins, die sich aus der "prime-dose" und der jeweils infundierten Inulinmenge errechnete.

Die ausgeschiedene Inulinmenge wurde aus dem bis zum jeweiligen Meßzeitpunkt gewonnenen Urin berechnet.

2.7. Berechnungen zum Vergleich beider Methoden

Die Übereinstimmung der verschiedenen Clearance-Methoden wurde durch die Berechnung des Quotienten zwischen der konventionellen und der alternativen Clearance-Methode geprüft. Bei völliger Übereinstimmung ist ein Mittelwert von 1 zu erwarten.

Ein weiteres Maß für die Übereinstimmung ist die Berechnung der relativen Differenz zwischen den Clearance-Methoden. Sie wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{(\text{konvent.Cl.} - \text{alt.Cl.}) * 100}{\text{konvent.Cl.}}$$

Im Falle völliger Übereinstimmung ist der Mittelwert aller Messungen 0.

2.8. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte mit Hilfe des SPSS-Programms (Statistical program for social sciences) auf der Rechenanlage (Cyber 76) des Rechenzentrums Köln über das Rechenzentrum der Universität Düsseldorf. Bei der statistischen Auswertung unserer Meßergebnisse wurde davon ausgegangen, daß es sich um eine Population aus einem normalverteilten Kollektiv handelt. Der Beweis für die Richtigkeit der Annahme einer Normalverteilung konnte bei der geringen Anzahl von Patienten nicht erbracht werden.

Beim Vergleich wurde der zweiseitige gepaarte Student-t-Test verwendet, der gegenüber geringen Abweichungen von der Normalverteilung unempfindlich ist (SACHS 1973).

Die Korrelationsanalysen erfolgten mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten.

3. Ergebnisse

3.1. Konstitutionsgrößen, Albumin-, Harnstoff-N- und Kreatinin-Konzentration im Serum

In der Tabelle I sind die Konstitutionsgrößen der Patienten zusammengefaßt (Alter, Geschlecht, Körpergröße in cm, Körpergewicht in kg und Körperoberfläche in cm^2). Außerdem sind in dieser Tabelle die Grunderkrankungen aufgeführt.

Die Konzentration von Serum-Harnstoff-N, Serum-Kreatinin und Serum-Albumin sind in der Tabelle II zu finden.

3.2. Inulin-Clearance

Die mit den beiden beschriebenen Methoden bei den einzelnen Patienten gewonnenen Werte für die jeweilige Inulin-Clearance sind in der Tabelle III gegenübergestellt. Der Mittelwert der Inulin-Clearance in der herkömmlichen Methode mit drei Meßperioden und Urinsammlung unterscheidet sich mit $97,39 \pm 26,14 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nicht signifikant von dem ohne Urinsammlung und drei Messungen gewonnenen Wert von $93,95 \pm 15,66 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Der Vergleich der Mittelwerte der Variationskoeffizienten aus den Einzelmessungen zeigt, daß die Clearance-Untersuchung ohne Urinsammlung eine geringere Variation der Einzelbestimmungen aufweist. Die gute Übereinstimmung der beiden Clearance-Methoden läßt sich durch die graphische Darstellung der einzelnen Meßwertpaare aufzeigen (Abb. III). Die Regressionsgerade verläuft in

unmittelbarer Nähe der winkelhalbierenden Idealgeraden. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht.

Wenn auf die erste Meßperiode verzichtet wird (diese Werte sind in der Tabelle IV wiedergegeben), dann ist sowohl bei der Anwendung der konventionellen Clearance-Methode als auch bei der Alternativ-Methode weder beim Mittelwert noch bei der Variation ein wesentlicher Unterschied zu den vorausgegangenen Ergebnissen festzustellen. Der Mittelwert der konventionellen Methode beträgt $98,33 \pm 29,80$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ im Gegensatz zur Alternativ-Methode mit einem Wert von $96,42 \pm 16,08$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$.

Auch hier ist eine geringere Variation der Einzelmessungen bei der Clearance-Untersuchung ohne Urinsammlung zu finden.

Beim Vergleich der beiden Meßreihen mit nur zwei Meßperioden zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen. Ebenso ist eine gute Übereinstimmung der einzelnen Wertepaare zu finden, wie sie in der Abb. IV demonstriert wird.

Werden die Einzelergebnisse der konventionellen Clearance mit zwei und drei Meßperioden miteinander verglichen, dann zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Die relative Differenz beträgt $- 0,842 \pm 11,65$.

Der Vergleich der Ergebnisse der alternativen Clearance mit zwei und drei Meßperioden zeigt trotz einer relativen Differenz von nur $- 2,63 \pm 2,19$ eine statistische Signifikanz.

3.3. PAH-Clearance

In der Tabelle V sind die nach den beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse der PAH-Clearance aufgeführt. Der

Mittelwert der PAH-Clearance nach der konventionellen Methode mit drei Meßperioden beträgt $533,57 \pm 167,49$ ml/min/1,73 m² und der der PAH-Clearance nach der Alternativ-Methode $489,67 \pm 112,64$ ml/min/1,73 m². Zwischen den Mittelwerten besteht kein signifikanter Unterschied.

Der Vergleich der Mittelwerte der Variationskoeffizienten ergibt für die PAH-Clearance ohne Urinsammlung eine geringere Variation der Einzelbestimmungen als für die PAH-Clearance mit Urinsammlung. Die gute Korrelation der beiden Clearance-Methoden mit drei Meßperioden ist in der Abb. V dargestellt.

Wird auf die erste Meßperiode verzichtet, - die Ergebnisse sind in der Tabelle VI aufgeführt - dann zeigt sich auch hier kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen der konventionellen Clearance-Methode ($533,16 \pm 174,05$ ml/min/1,73 m²) und der Alternativ-Methode ($508,08 \pm 119,40$ ml/min/1,73 m²).

Die Variation der Einzelmessungen bei der PAH-Clearance ohne Urinsammlung ist geringer. Die gute Korrelation der Ergebnisse beider Untersuchungen ist in der Abb. VI dargestellt.

Werden die Ergebnisse der konventionellen Clearance mit zwei und drei Meßperioden miteinander verglichen, so zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied. Die relative Differenz beträgt $0,180 \pm 11,85$.

Der Vergleich der Ergebnisse der alternativen Clearance mit zwei und drei Meßperioden zeigt trotz einer relativen Differenz von $- 3,71 \pm 3,59$ hier eine statistische Signifikanz.

3.4. Übereinstimmung beider Clearance-Methoden

Die Ergebnisse des Quotienten und der relativen Differenz zwischen den Clearance-Methoden sind sowohl für zwei als auch für drei Meßperioden in der Tabelle VII für Inulin und in der Tabelle VIII für PAH aufgeführt.

Dabei zeigt sich bei den Mittelwerten, daß sowohl bei der Inulin-Clearance mit Quotienten von 1,03 bzw. 1,01 und relativen Differenzen von -1,06 bzw. -3,57 ein hohes Maß an Übereinstimmung erreicht ist.

Auch die PAH-Clearance sind untereinander in guter Übereinstimmung. Die Mittelwerte der Quotienten von 1,08 bzw. 1,04 und der relativen Differenzen von 4,60 und -0,34 zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der Meßergebnisse.

3.5. Physiologisch aktives Extrazellulärvolumen

In der Tabelle IX sind die Einzelergebnisse der Inulinmessung nach 55, 75 und 95 Minuten unter Berücksichtigung des absoluten und des auf die Körperoberfläche korrigierten Mittelwertes aufgeführt. Es finden sich zwischen den einzelnen Patienten große individuelle Unterschiede bei guter Übereinstimmung der Meßwerte bei dem jeweiligen Individuum. Es konnte keine Korrelation mit den hier gemessenen Werten für den Inulin-Verteilungsraum mit den gleichzeitig gemessenen Nierenfunktionsparametern gefunden werden.

Der Inulin-Verteilungsraum entspricht im Mittel 15 % des Körpergewichts der Testpersonen.

3.6. Albumin-Konzentration

In der Tabelle II sind die Einzelwerte sowie der Mittelwert für die absolute Albumin-Konzentration aufgeführt. Die Konzentration von Albumin liegt mit $4,04 \pm 0,521$ g% im Bereich der Norm. Eine statistisch signifikante Abhängigkeit der einzelnen Clearanceergebnisse mit der Albumin-Konzentration besteht nicht. Eine Korrelation der Albumin-Konzentration mit dem Inulin-Verteilungsraum besteht ebensowenig ($r = 0,3422$) wie mit dem auf die Körperoberfläche korrigierten Verteilungsraum ($r = 0,3292$).

3.7. Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration

Die einzelnen Meßwerte für die Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration sind ebenfalls in der Tabelle II aufgeführt. Der Mittelwert für die Kreatinin-Konzentration liegt mit $0,96 \pm 0,29$ mg% ebenso im Bereich der Norm wie die Harnstoff-N-Konzentration von $15,79 \pm 4,29$ mg%.

Der Vergleich der Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration mit den von uns gewonnenen Meßergebnissen bei den einzelnen Clearancevarianten zeigt, daß sowohl Kreatinin als auch Harnstoff-N statistisch signifikant mit der glomerulären Filtration korreliert. Die einzelnen Korrelationen sind in Tabelle X aufgeführt.

Tab: I Konstitutionsgrößen und Grunderkrankungen der Patienten

Patient	Lfd. Nr.	Alter	Geschl.	Größe cm	Gewicht Kg	KO cm ²	Grunderkrankung
25 40 76	1	39	m	175	79	198	Verdacht auf Glomerulonephritis
26 64 76	2	17	w	165	73	186	Ödemneigung
41 67 73	3	22	w	173	56	163	Glom.nephritis
26 29 76	4	33	m	183	77	198	labile arterielle Hypertonie
12 04 70	5	36	w	159	59	164	Glom.nephritis
26 61 76	6	29	w	176	100	225	Hypertonie Zystenniere
21 10 75	7	22	w	162	47	145	Glom.nephritis
26 91 76	8	18	m	180	61	173	Verdacht auf Glom.nephritis
26 90 76	9	41	m	175	65	178	Hypertonie
20 66 75	10	38	m	174	82	201	Glom.nephritis
27 78 76	11	36	w	165	80	196	Lupus erythemetodes
27 15 74	12	39	m	165	64	173	Glom.nephritis
22 40 76	13	32	w	167	62	171	Glom.nephritis
2 91 76	14	25	m	182	69	186	Glom.nephritis
J. K.	15	25	w	159	83	197	Verdacht auf Phenacetinniere
39 76 75	16	35	w	165	51	153	Glom.nephritis
81144275	17	25	w	174	53	159	Pyelonephritis
30 33 76	18	50	w	165	57	162	Pyelonephritis, Hypertonie
31 46 76	19	20	m	184	83	206	Glom.nephritis
8168575	20	49	w	167	90	209	Glom.nephritis
81319976	21	33	w	170	57	164	Verdacht auf Glom.nephritis
E. Z.	22	52	w	156	64	170	Pyelonephritis
32 74 76	23	46	m	168	69	181	Arteriosklerose
813341 76	24	40	w	173	76	193	art. Hypertonie
33 51 76	25	33	w	164	54	157	art. Hypertonie
		33.4		169.8	68.46	180	

Σ

Tab. II : Konzentration von Harnstoff-N (mg%), Kreatinin (mg%) und Albumin (% bzw. g%) im Serum

Lfd. Nr.	Harnstoff-N mg/100 ml	Kreatinin mg/100 ml	Albumin rel.%	Albumin g%
1	20	1.4	56	3.92
2	14	1.0	58	4.38
3	15.5	0.47	61	3.93
4	17	1.2	55	3.66
5	13.3	0.76	52	3.46
6	16	0.70	53	3.82
7	12.5	0.76	55	3.33
8	14	0.7	62	4.34
9	22	1.5	56	4.42
10	17	0.9	50	3.26
11	10	0.7	53	4.08
12	22	0.84	59	4.01
13	18	0.7	49	3.65
14	14.5	0.95	66	4.13
15	12	0.8	45	3.06
16	24	1.74	60	3.12
17	11	0.84	62	4.77
18	22	1.2	53	4.35
19	16	1.2	62	4.81
20	20	1.0	53	4.21
21	16	0.9	63	4.53
22	19	0.79	62	4.96
23	12	1.2	58	4.38
24	15	1.0	58	4.23
25	8	0.8	59	4.13
$\bar{x}$	15.79	0.96		4.04
	$\pm$ 4.29	$\pm$ 0.29		$\pm$ 0.521

Tab. III : Gegenüberstellung der Inulin-Clearance mit und ohne Urinsammlung und 3 Meßperioden. Die Meßwerte sind bezogen auf Standardkörperoberfläche ($1,73 \text{ m}^2$). Einzelbefunde, Standardabweichungen (S), Variationskoeffizienten (VK) und Mittelwerte ($\bar{x}$).

I N U L I N				3 M E S S P E R I O D E N			
Clearance mit Urinsammlung 3 Messungen				Clearance ohne Urinsammlung 3 Messungen			
Lfd. Nr.	C In ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	S	VK	C In ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	S	VK	
1	68.5	37.2	54.3	97.5	13.8	14.1	
2	93.2	20.0	21.5	78.8	9.5	12.0	
3	154.1	24.5	15.9	109.6	12.3	11.2	
4	100.5	16.8	16.4	83.9	5.1	6.1	
5	115.1	10.0	8.7	105.0	6.0	5.7	
6	119.0	38.4	32.3	119.0	4.6	3.8	
7	118.1	35.2	29.8	122.8	9.9	8.1	
8	114.3	9.1	7.9	129.9	7.2	5.6	
9	58.1	4.3	7.3	80.8	3.6	4.4	
10	96.5	17.1	17.7	93.0	6.4	6.9	
11	104.1	13.9	13.3	102.8	7.6	7.4	
12	81.4	4.2	5.2	88.7	7.4	8.3	
13	83.1	12.3	14.9	86.5	4.9	5.7	
14	90.9	10.0	11.0	88.2	4.6	5.3	
15	145.6	78.2	53.7	112.2	8.8	7.8	
16	43.4	9.5	22.0	67.1	0.6	0.8	
17	69.0	33.0	47.9	87.5	3.3	3.7	
18	63.1	7.5	11.9	71.8	6.7	9.3	
19	112.5	35.4	31.4	83.5	3.9	4.7	
20	81.5	4.7	5.8	92.5	2.8	3.0	
21	110.5	23.8	21.6	92.0	5.2	5.6	
22	82.3	15.8	19.3	77.5	1.4	1.7	
23	118.6	5.3	4.5	86.6	2.2	2.6	
24	100.7	4.6	4.6	92.1	4.7	5.1	
25	110.8	19.6	17.7	99.5	9.2	9.2	
	97.39	19.61	19.86	93.95	6.06	6.33	
	5.23	3.31	2.91	3.13	0.65	0.64	
	26.14	16.57	14.54	15.66	3.26	3.21	
$\bar{x}$							
S $\bar{x}$							
S x							

Tab. IV : Gegenüberstellung der Inulin-Clearance mit und ohne Urinsammlung und 2 Meßperioden. Die Meßwerte sind bezogen auf Standardkörperoberfläche (1,73 m²). Einzelbefunde, Standardabweichungen (S), Variationskoeffizienten (VK) und Mittelwerte ($\bar{x}$).

I N U L I N					2 M E S S P E R I O D E N				
Clearance mit Urinsammlung 2 Messungen					Clearance ohne Urinsammlung 2 Messungen				
Lfd. Nr.	C In ml/min/1,73 m ²	S	VK		C In ml/min/1,73 m ²	S	VK		
1	89.9	2.8	3.2		102.8	14.5	14.1		
2	85.5	21.1	24.7		79.9	13.2	16.5		
3	141.6	16.3	11.5		116.4	5.0	4.3		
4	93.4	15.8	16.7		86.6	3.0	3.4		
5	118.2	11.8	10.0		108.1	3.7	3.4		
6	122.0	53.8	44.0		121.4	2.7	2.2		
7	129.9	40.5	31.1		117.1	0.8	0.7		
8	114.1	12.8	11.2		133.8	3.6	2.7		
9	56.2	3.9	7.0		82.9	0	0		
10	88.0	12.0	13.6		96.6	0.8	0.9		
11	98.6	14.3	14.5		106.2	6.6	6.2		
12	80.2	5.2	6.5		93.0	0	0		
13	76.1	3.7	4.9		88.9	3.4	3.8		
14	90.6	14.1	15.6		90.8	1.5	1.7		
15	186.0	49.1	26.4		116.6	6.1	5.2		
16	37.9	0.6	1.5		66.8	0.2	0.4		
17	83.8	29.6	35.3		88.3	4.2	4.7		
18	66.9	5.0	7.5		74.8	6.0	8.0		
19	125.0	39.7	31.8		85.6	1.7	2.0		
20	83.0	5.9	7.1		94.0	1.3	1.4		
21	96.7	0.7	0.7		95.0	0.6	0.6		
22	78.3	20.2	25.8		77.8	1.8	2.3		
23	115.9	3.5	3.1		87.8	1.1	1.2		
24	98.8	4.3	4.4		94.8	1.9	2.0		
25	101.8	16.6	16.2		104.7	2.5	2.4		
	98.33	16.12	14.97		96.42	3.45	3.61		
	5.96	3.04	2.36		3.22	0.74	0.81		
	29.80	15.19	11.80		16.08	3.67	4.05		

$\bar{x}$
S $\bar{x}$
S $\bar{x}$

Tab. V : Gegenüberstellung der PAH-Clearance mit und ohne Urinsammlung und 3 Meßperioden. Die Meßwerte sind bezogen auf Standardkörperoberfläche (1,73 m²). Einzelbefunde, Standardabweichungen (S), Variationskoeffizienten (VK) und Mittelwerte ($\bar{x}$).

P A H					3 M E S S P E R I O D E N				
Clearance mit Urinsammlung 3 Messungen					Clearance ohne Urinsammlung 3 Messungen				
Lfd. Nr.	C	PAH ml/min/1,73 m ²	S	VK	C	PAH ml/min/1,73 m ²	S	VK	
1	371.8	168.6	45.3		466.4	60.7	13.0		
2	319.0	83.2	26.1		455.9	25.9	5.7		
3	1038.8	132.9	12.8		813.1	71.1	8.7		
4	598.0	73.0	12.2		548.4	69.0	12.6		
5	548.3	73.3	13.4		450.1	55.8	12.4		
6	662.3	230.5	34.8		495.4	91.2	18.4		
7	617.6	225.1	36.5		496.7	52.6	10.6		
8	632.7	194.4	30.7		725.7	123.4	17.0		
9	254.7	16.3	6.4		266.7	27.1	10.1		
10	581.7	92.5	15.9		544.0	31.6	5.8		
11	592.8	161.3	27.2		444.7	56.9	12.8		
12	515.2	34.9	6.8		481.2	30.5	6.3		
13	470.7	92.4	19.6		530.0	70.5	13.3		
14	522.8	65.2	12.5		485.1	50.4	10.4		
15	604.5	308.2	51.0		491.6	39.2	8.0		
16	267.7	61.8	23.1		259.4	4.5	1.7		
17	401.0	179.0	44.6		395.4	4.0	1.0		
18	368.1	14.3	3.9		402.4	37.3	9.3		
19	693.5	119.4	17.2		516.3	42.0	8.1		
20	423.8	66.5	15.7		518.5	53.6	10.3		
21	736.5	185.6	25.2		564.6	127.6	22.6		
22	576.7	126.9	22.0		452.5	27.8	6.2		
23	594.0	25.1	4.2		478.9	69.2	14.5		
24	411.4	61.5	15.0		443.1	45.9	10.4		
25	535.6	99.9	18.6		515.4	39.2	7.6		
	533.57	115.67	21.63		489.67	52.28	10.27		
	33.50	14.96	2.59		22.53	6.02	0.97		
	167.49	74.81	12.96		112.64	30.12	4.86		

$\bar{x}$
S
S
S

Tab. VI : Gegenüberstellung der PAH-Clearance mit und ohne Urinsammlung und 2 Meßperioden. Die Meßwerte sind bezogen auf Standardkörperoberfläche ($1,73 \text{ m}^2$). Einzelbefunde, Standardabweichungen (S), Variationskoeffizienten (VK) und Mittelwerte ($\bar{x}$).

		P A H		2 M E S S P E R I O D E N	
		Clearance mit Urinsammlung 2 Messungen		Clearance ohne Urinsammlung 2 Messungen	
Lfd. Nr.	C PAH ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	S	VK	C PAH ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	S VK
1	467.9	38.5	8.2	499.9	25.3 5.1
2	271.0	6.2	2.3	469.3	16.7 3.6
3	974.5	102.3	10.5	823.8	97.1 11.8
4	568.8	74.4	13.1	545.9	97.4 17.8
5	534.0	97.6	18.3	482.1	9.4 2.0
6	703.5	309.9	44.0	545.9	36.8 6.7
7	740.5	103.5	14.0	525.2	25.6 4.9
8	697.9	223.7	32.0	795.1	39.7 5.0
9	245.4	1.9	0.8	281.0	15.6 5.6
10	528.5	10.5	2.0	553.1	38.7 7.0
11	570.3	221.4	38.8	452.0	78.5 17.4
12	507.7	45.8	9.0	497.1	18.5 3.7
13	437.4	102.2	23.4	561.4	63.4 11.3
14	510.9	87.5	17.1	492.0	69.2 14.1
15	760.5	209.9	27.6	508.6	36.3 7.1
16	232.4	11.8	5.1	262.0	1.7 0.7
17	475.7	175.0	36.8	396.6	4.9 1.2
18	374.2	13.6	3.6	423.5	10.5 2.5
19	728.2	146.0	20.0	524.5	55.8 10.6
20	385.8	13.3	3.4	487.9	11.0 2.2
21	631.1	46.9	7.4	609.2	143.6 23.6
22	527.4	132.9	25.2	468.4	6.1 1.3
23	579.8	6.6	1.1	514.1	46.2 9.0
24	394.3	76.3	19.3	464.6	38.0 8.2
25	481.3	47.6	9.9	518.9	54.8 10.6
	533.16	92.21	15.73	508.08	41.63 7.71
	34.81	16.59	2.53	23.88	6.97 1.17
	174.05	82.94	12.64	119.40	34.86 5.85

$\bar{x}$ S $\bar{x}$ S $\bar{x}$

Tab. VII : Quotient für Inulin Clearance der verschiedenen Clearances - Methoden bei 3 und 2 Meßperioden, Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler.
Relative Differenz bei 3 und 2 Meßperioden, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler.

I N U L I N

Q = $\frac{\text{Clearance mit Urinsammlung}}{\text{Clearance ohne Urinsammlung}}$

D = rel. Differenz

Lfd. Nr.	Q Cl 3 Messungen	Q Cl 2 Messungen	Q VK 3 Messungen	Q VK 2 Messungen	3 Messungen	D	2 Messungen	D
1	0.70	0.88	3.84	0.23	-42.29	-14.24		
2	1.18	1.07	1.78	1.50	15.39	6.51		
3	1.41	1.22	1.41	2.69	28.87	17.80		
4	1.20	1.08	2.68	4.84	16.51	7.31		
5	1.10	1.10	1.53	2.90	8.71	8.54		
6	1.00	1.01	8.43	19.95	0.04	0.52		
7	0.96	1.11	3.68	46.46	-3.98	9.90		
8	0.88	0.85	1.42	4.16	-13.65	-17.31		
9	0.72	0.68	1.67	0.0	-39.09	-47.38		
10	1.04	0.91	2.57	15.68	3.71	-9.85		
11	1.01	0.93	1.79	2.33	1.27	-7.75		
12	0.92	0.86	0.63	0.0	-8.97	-15.92		
13	0.96	0.86	2.62	0.0	-4.08	-16.85		
14	1.00	1.00	2.09	9.37	2.89	-0.26		
15	1.30	1.60	6.88	5.04	22.93	37.32		
16	0.65	0.57	27.06	4.07	-54.60	-76.24		
17	0.79	0.95	12.91	7.46	-26.84	-5.39		
18	0.88	0.89	1.28	0.93	-13.78	-11.72		
19	1.35	1.50	6.75	15.80	25.84	31.51		
20	0.88	0.88	1.95	5.0	-13.47	-13.45		
21	1.20	1.02	3.83	1.16	16.70	1.79		
22	1.06	1.01	11.04	11.11	5.77	0.66		
23	1.37	1.32	1.74	2.52	26.94	24.21		
24	1.09	1.04	0.90	2.18	8.53	4.02		
25	1.11	0.97	1.91	6.89	10.22	-2.89		
	1.03	1.01	4.50	6.94	-1.06	-3.57		
	0.04	0.04	1.14	1.96	4.38	4.63		
	0.21	0.22	5.69	9.81	21.90	23.16		

Tab. VIII : Quotient für PAH-Clearance der verschiedenen Clearances -Methoden bei 3 und 2 Meßperioden, Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler.

Relative Differenz bei 3 und 2 Meßperioden, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler.

P A H

$Q = \frac{\text{Clearance mit Urinsammlung}}{\text{Clearance ohne Urinsammlung}}$

D = rel. Differenz

Lfd. Nr.	Q Cl 3 Messungen	Q Cl 2 Messungen	Q VK 3 Messungen	Q VK 2 Messungen	Q VK 1 Messungen	D 3 Messungen	D 2 Messungen	D 1 Messungen
1	0.80	0.94	3.49	1.63		-25.44		-6.85
2	0.70	0.58	4.59	0.64		-42.93		-73.15
3	1.28	1.18	1.46	0.89		21.73		15.46
4	1.09	1.04	0.97	0.73		8.29		4.01
5	1.22	1.11	1.08	0.93		17.92		9.73
6	1.34	1.29	1.89	0.54		25.21		22.41
7	1.24	1.41	3.44	2.87		19.58		29.08
8	0.87	0.88	1.81	0.42		-14.71		-13.92
9	0.95	0.87	0.63	0.14		-4.71		-14.52
10	1.07	0.95	2.73	0.28		6.48		-4.66
11	1.33	1.26	2.13	2.23		24.98		20.74
12	1.07	1.02	1.07	2.42		6.60		2.10
13	0.89	0.78	1.48	2.07		-12.60		-28.35
14	1.08	1.04	1.20	1.22		7.20		3.70
15	1.23	1.50	6.40	3.87		18.70		33.11
16	1.03	0.89	13.22	7.65		3.08		-12.74
17	1.01	1.20	44.08	29.73		1.40		16.64
18	0.91	0.88	0.42	1.46		-9.34		-13.20
19	1.34	1.39	2.12	1.88		25.55		27.98
20	0.82	0.80	1.52	1.54		-22.36		-26.47
21	1.30	1.04	1.11	0.32		23.34		3.47
22	1.27	1.13	3.58	19.42		21.53		11.19
23	1.24	1.13	0.30	0.13		19.38		11.32
24	0.93	0.85	1.44	2.36		-7.71		-17.83
25	1.04	0.93	2.45	0.94		3.77		-7.81
	1.08	1.04	4.18	4.27		4.60		-0.34
	0.04	0.04	1.74	1.35		3.67		4.58
	0.19	0.22	8.72	6.75		18.33		22.92

$\bar{x}$
S $\bar{x}$
S x

Tab. IX : Inulin-Verteilungsraum nach 55-, 75- und 95 Minuten.
Einzelwerte, Mittelwerte, Standardabweichung.
Mittelwerte auf Standardkörperoberfläche (BSA) (1,73 m²) bezogen.

Inulin-Verteilungsraum (Liter)					
Lfd. Nr.	55'	75'	95'	$\bar{x}$	$\bar{x} * 173/BSA$
1	22.33	23.94	-	23.13	20.21
2	8.93	7.38	9.83	8.71	8.10
3	5.84	6.67	6.82	6.44	6.84
4	13.8	16.8	-	15.3	13.37
5	14.0	16.5	18.5	16.33	17.23
6	15.25	16.24	18.36	16.62	12.78
7	7.2	6.73	10.0	7.98	9.52
8	11.15	11.6	13.4	12.05	12.05
9	6.79	7.29	9.19	7.76	7.54
10	9.05	9.13	10.45	9.54	8.21
11	8.41	9.46	10.74	9.54	8.42
12	13.98	14.80	15.94	14.91	14.91
13	13.15	13.60	14.62	13.79	13.95
14	7.75	8.00	8.52	8.09	7.52
15	18.70	17.80	18.50	18.33	16.10
16	4.02	4.10	4.43	4.18	4.73
17	12.57	12.31	12.59	12.49	13.59
18	10.24	10.70	11.13	10.69	11.42
19	6.98	6.39	7.36	6.91	5.80
20	7.91	7.69	9.47	8.45	6.99
21	6.05	6.22	6.93	6.40	6.75
22	5.02	4.82	5.25	5.03	5.12
23	9.19	9.56	9.62	9.46	9.04
24	7.30	7.72	8.02	7.68	6.88
25	6.25	6.79	7.50	6.85	7.54
	10.07	10.50	10.75	10.67	10.18
	$\pm$ 4.45	$\pm$ 4.88	$\pm$ 4.11	$\pm$ 4.65	$\pm$ 4.12

Tab. X :

		Kreatinin	Harnstoff-N
Konvent.	3 Perioden	- 0.6655*	- 0.6495*
C_{IN}	2 Perioden	- 0.5535**	- 0.5853**
Altern.	3 Perioden	- 0.6436*	- 0.4909***
C_{IN}	2 Perioden	- 0.6547*	- 0.4837***

Korrelationen von Kreatinin und Harnstoff-N
bei den einzelnen Clearancevarianten.

* $P < 0.001$

** $P < 0.01$

*** $P < 0.05$

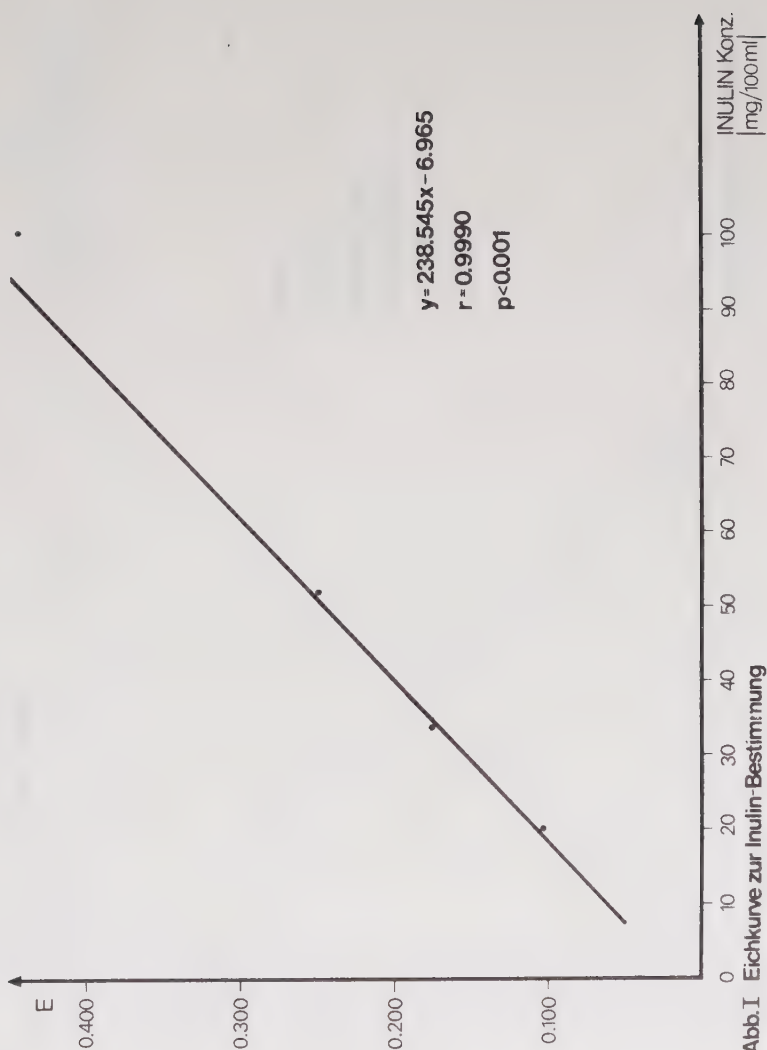
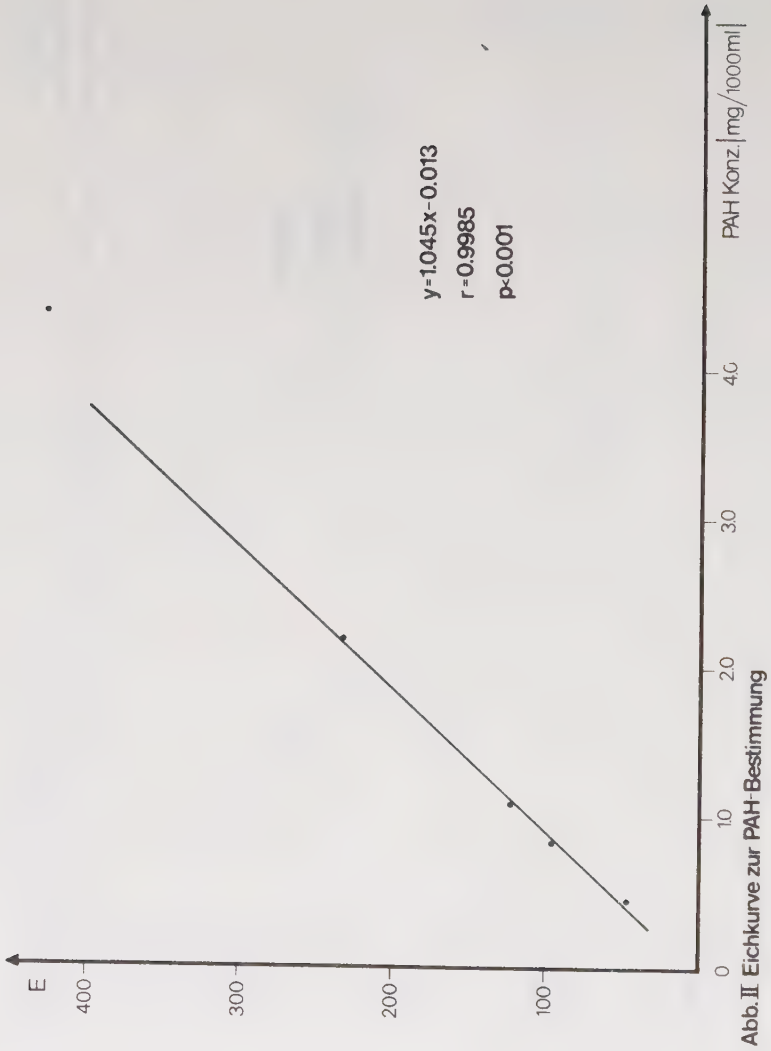
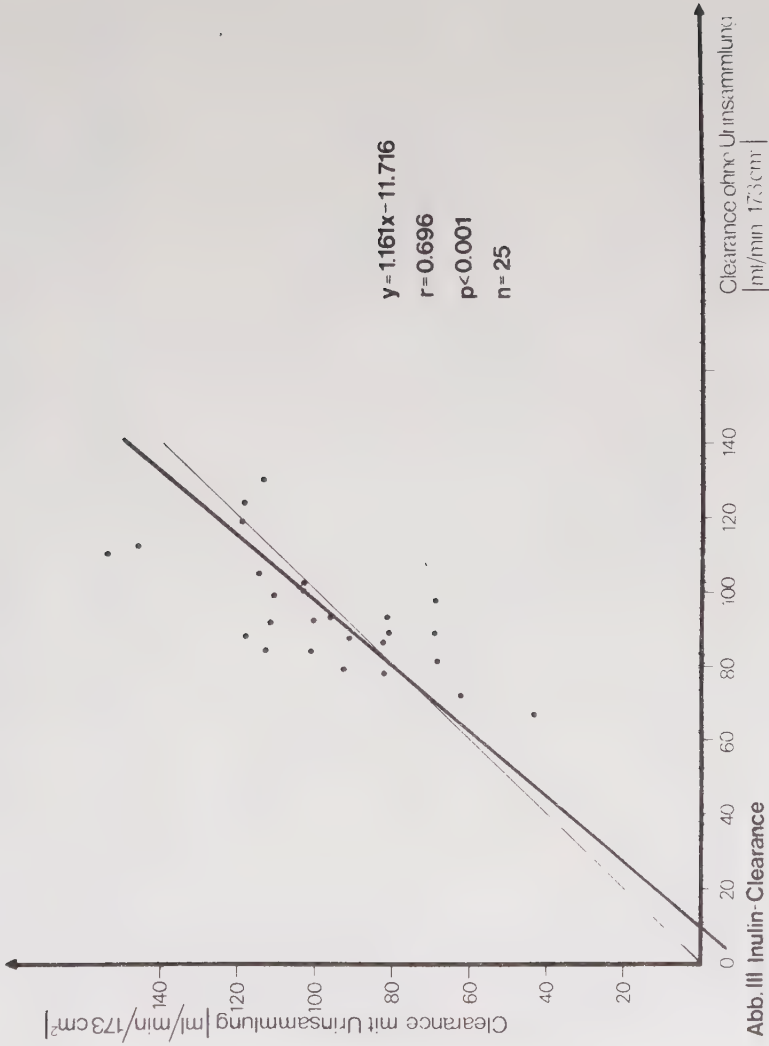
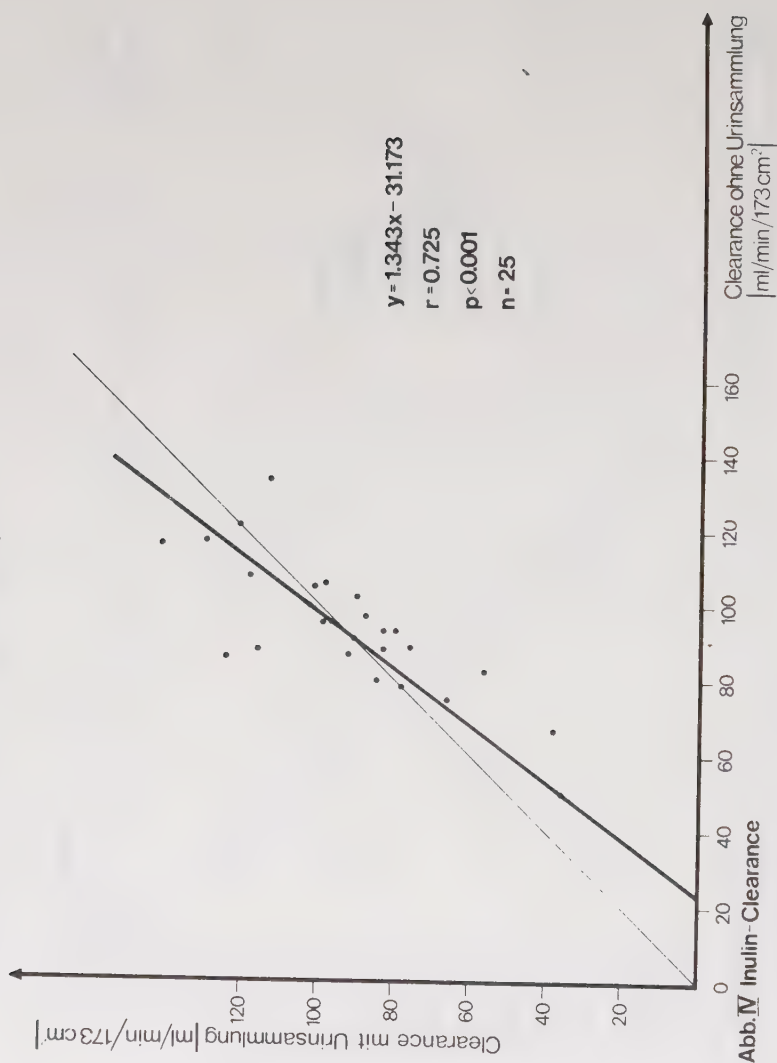


Abb. I Eichkurve zur Inulin-Bestimmung

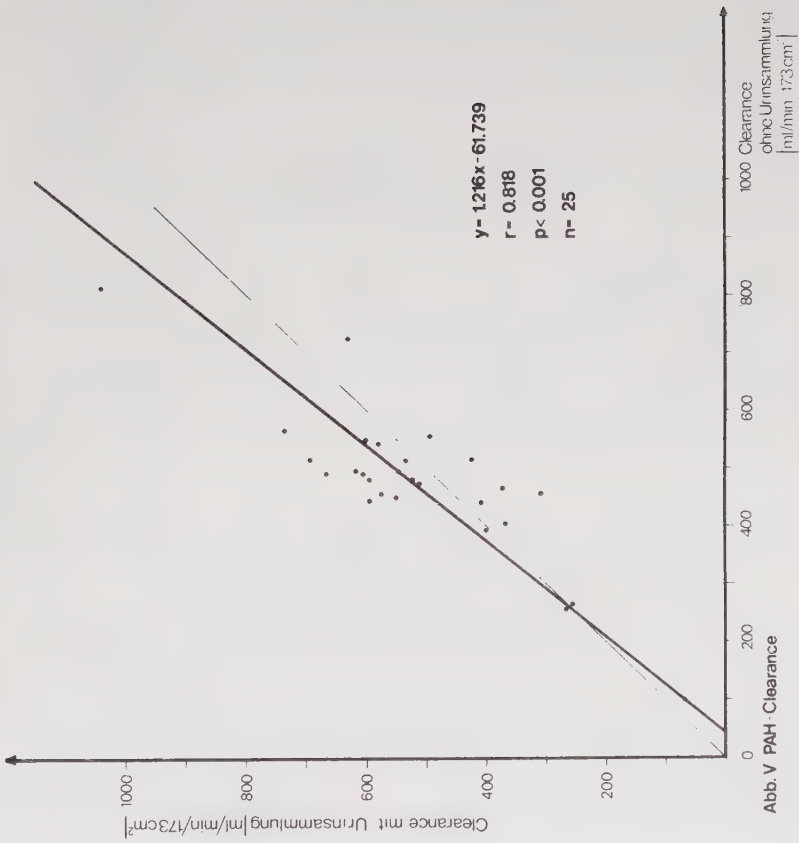




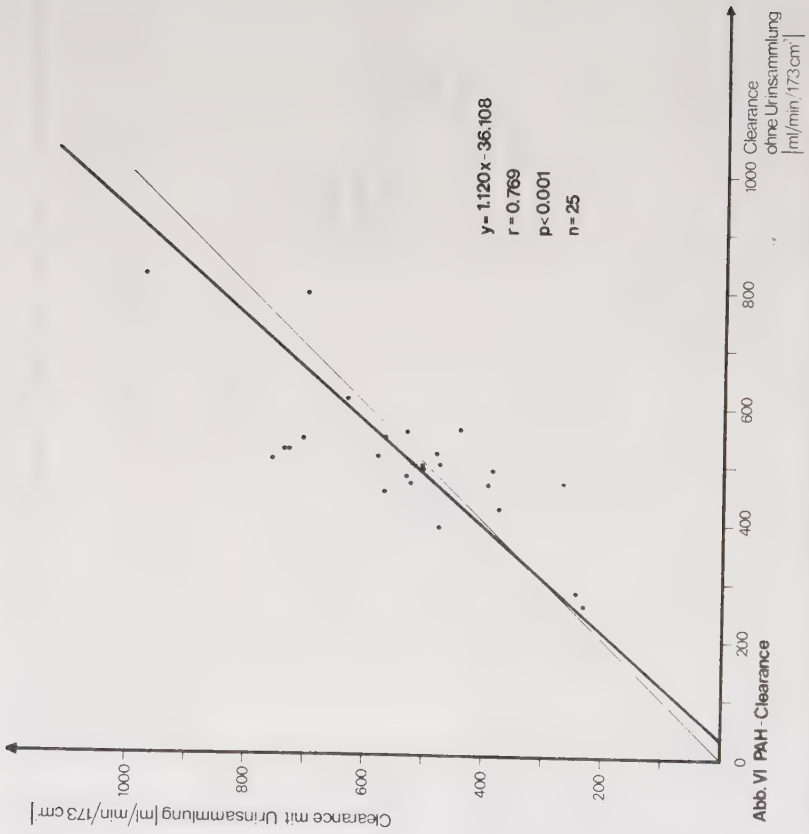
Aufstellung der einzelnen Meßwertpaare von beiden Clearance-Methoden
ml/min/173 cm² bei 3 Meßperioden (n = 25)



Aufstellung der einzelnen Meßwertpaare von beiden Clearance-Methoden
 ml/min/173 cm² bei 2 Meßperioden



Aufstellung der einzelnen Meßwertpaare von beiden Clearance-Methoden
ml/min/173 cm² bei 3 Meßperioden



Aufstellung der einzelnen Meßwertpaare von beiden Clearance-Methoden
ml/min/173 cm² bei 2 Meßperioden

4. Diskussion

=====

Die hier vorgestellten Methoden der Clearance, die der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF) dienen, werden mit der als Referenzmethode benutzten Clearance-Methode für Inulin und PAH mit drei Blutanalysen und drei Urinanalysen verglichen.

4.1. Theoretische und praktische Forderungen an die Clearance und die Clearance-Substanzen

Wird eine Substanz ausschließlich glomerulär filtriert und von den Tubuli weder sezerniert noch rückresorbiert, kann man durch Bestimmung der Ausscheidungsrate und der Plasmakonzentration das Glomerulumfiltrat bestimmen. Die Clearance der Substanz entspricht dann der glomerulären Filtrationsrate.

Eine Substanz, die für die Messung der GFR geeignet ist, muß folgenden Kriterien genügen:

- sie muß im Glomerulum frei filtriert werden
- sie darf weder rückresorbiert noch sezerniert werden
- sie darf nicht metabolisiert und
- nicht gespeichert werden
- darf nicht an Proteine gebunden sein
- muß sich schnell und gleichmäßig verteilen
- darf nicht toxisch sein
- darf keine Wirkung auf die Filtrationsrate haben
- und soll möglichst leicht im Plasma und Urin bestimmbar sein.

Zur Messung der GFR wurde neben Inulin vor allem Mannit, Natriumthiosulfat und Kreatinin vorgeschlagen.

4.1.1. Inulin

Inulin bietet gegenüber Mannit und Natriumthiosulfat den Vorteil, daß es mit Ausnahme der extravasalen Verteilung sämtliche an die "ideale" Clearancesubstanz gestellten Anforderungen erfüllt (MERTZ 1957b). BAUMANN et al. (1965) konnte bei Mikroperfusionsstudien an der Rattenniere nachweisen, daß bei der Passage von Anfang des proximalen Tubulus bis zu Beginn des Ureters weniger als 4 % des infundierten Inulins verloren geht. FREY (1958) fand dagegen nach umfangreichen Untersuchungen bei Kaninchen heraus, daß sich Inulin im Nierenparenchym speichert. Er vertritt die Meinung, daß Inulin tubulär ausgeschieden werde und somit zur Messung der GFR unbrauchbar sei. Außerdem solle diese Substanz die renale Funktion beeinflussen.

4.1.2. Mannitol, Kreatinin und Natriumthiosulfat

Die früher verwendete Mannitol-Clearance (CORCORAN et al. 1947) ist heute nicht mehr gebräuchlich, da sie wesentlich niedrigere Werte liefert als die Inulin-Clearance (REUBI 1970).

Von REUBI (1970) wird die exogene Kreatinin-Clearance als Nierenfunktionprobe beim Menschen abgelehnt. SHANNON (1935a) fand, daß Kreatinin im Gegensatz zu Inulin im tubulären Apparat der Niere sezerniert wird - vor allem bei erhöhten Kreatinin-Werten - und somit die Clearancewerte für exogenes Kreatinin beim Menschen höher liegen als beim Inulin (MANDEL et al. 1953).

Nach REUBI (1963) erfüllt auch Natriumthiosulfat im wesentlichen die gestellten Anforderungen an eine Clearance-Substanz. Bei 203 Versuchspersonen beiderlei Geschlechts stellte er fest, daß die Natriumthiosulfat-Clearance nicht signifikant von der Inulin-Clearance differiert. Dem Vorteil der einfachen analytischen Bestimmung des Natriumthiosulfat stehen als Nachteile seine relative Toxizität bei hohen Plasmakonzentrationen und die beträchtlichen Plasmaleerwerte bei der Analyse gegenüber. Natriumthiosulfat konnte sich als Clearancesubstanz nicht durchsetzen.

4.1.3. PAH

Zur Bestimmung des Nierenplasmastromes muß die Testsubstanz folgende Voraussetzungen erfüllen:

- sie muß renal vollständig ausgeschieden bzw. bei einer Nierenpassage ganz aus dem Plasma entfernt werden
- sie darf nicht in den Stoffwechsel eingehen, weder renal gespeichert oder synthetisiert werden, noch die Durchblutung beeinflussen
- sie soll nicht toxisch
- und leicht bestimmbar sein.

Der renale Plasmafluß wird üblicherweise mit PAH bestimmt (SMITH et al. 1945). Der Untersuchung liegt die Anwendung des Fick'schen Prinzipes zu Grunde, welches aus der arteriovenösen Differenz der renalen Extraktion und der Ausscheidung einer Testsubstanz die Durchblutung bestimmt. Beim nierengesunden Menschen beträgt die renale Extraktion normalerweise 93 %, wenn die Plasmakonzentration 3 bis 4 mg PAH/100 ml nicht übersteigt (MERTZ 1965).

Die PAH-Clearance bezeichnet ein virtuelles Plasmavolumen, das von PAH befreit wird, da die renale Extraktion dieser Substanz, d.h. die arteriovenöse Differenz der PAH-Konzentration, nicht berücksichtigt wird. Nach SMITH (1951) bezeichnet man als effektiven Nierenplasmastrom die unter normalen Bedingungen etwa um 7 % gegenüber der tatsächlichen Plasmadurchströmung geringere PAH-Clearance.

Das früher benutzte Diodrast, ebenso zur Messung der Nierendurchblutung geeignet, wird wegen seiner schwierigen Analyse und der Gefahr der Überempfindlichkeitsreaktion heute nicht mehr benutzt (SARRE 1976). Andere jodhaltige organische Substanzen, Phenolrot und Sulfophtalein-Farbstoffe konnten sich nicht durchsetzen.

4.1.4. Clearance-Ergebnisse unter Normalbedingungen

Die Normalwerte der renalen Inulin- und PAH-Clearance sind von den aktuellen Verhältnissen im Wasser-, Salz- und Eiweißhaushalt abhängig. Sie setzen eine normale Hydratation - also ein Wasser- und Natriumgleichgewicht - und einen gleichmäßigen und effektiven Urinfluß während der Untersuchung voraus.

Auf die Möglichkeit tagesrhythmischer Schwankungen der Nierenfunktion weist MERTZ (1976) hin. Beim Menschen konnte eine Tagesperiodik der Inulin-Clearance nachgewiesen werden (WESSON et LAULER 1961). Die GFR folgt einem Tag-Nacht-Rhythmus mit einem gegenüber der Nacht etwa 30 % höher liegenden Tagesgipfel.

Veränderungen der tagesrhythmischen Schwankungen treten bei gesunden Personen als Folge von Veränderungen des Wasserhaushaltes auf.

Einen auf Natriumentzug beruhenden extrazellulären Flüssigkeitsverlust vermindert die Inulinclearance von normalerweise 125 ± 25 auf 107 ± 22 , da Natrium in extrazellulärem Bereich eine dominierende Rolle unter den osmotisch aktiven Stoffen spielt (MERTZ 1962). Für die PAH-Clearance ergibt sich unter Natriumverarmung keine Abweichung von den üblichen Normalwerten. Umgekehrt dehnt sich die extrazelluläre Flüssigkeit bei Erhöhung des extrazellulären Natriumbestandes aus. Schwankungen der renalen Natriumabscheidung sind z.T. durch die Nebennierenfunktion, durch ACTH, ADH, Schilddrüsenhormone, Östrogene und Glycagon direkt oder indirekt bedingt.

Ein Einfluß auf die Nierenclearance ergibt sich auch aus der Änderung des Eiweißhaushaltes. Eine Hypoproteinämie bewirkt ein Absinken des onkotischen Druckes im Gefäßsystem . Es tritt eine vermehrte Filtration aus den Kapillaren ein (Ödeme). Hieraus folgt eine Hypovolämie. Umgekehrt würde eine Hypervolämie entstehen. Hierzu wies PULLMAN et al. (1954) eine erhöhte Inulin- und PAH-Clearance bei Patienten nach, die vorher mit Eiweiß behandelt wurden.

Clearanceergebnisse sind demnach nur dann vergleichbar, wenn die Diät der Patienten in der Vorbereitungsphase der Untersuchung standardisiert ist.

Folgende Clearance-Mittelwerte unter Normalbedingungen bei gesunden Personen werden in der Literatur angegeben:

C_{In} bei Frauen $108,8 \pm 13,5$ ml/min/173 cm²

C_{PAH} bei Frauen $592,0 \pm 153$ ml/min/173 cm²

C_{In} bei Männern $124,1 \pm 25,8$ ml/min/173 cm²

C_{PAH} bei Männern 654 ± 163 ml/min/173 cm² (SMITH 1951)

C_{In} bei Männern und Frauen

$$124,5 \pm 9,7 \text{ ml/min/173 cm}^2$$

C_{PAH} bei Männern und Frauen

$$638 \pm 84,5 \text{ ml/min/173 cm}^2 \quad (\text{MERTZ 1961})$$

Nach MERTZ (1965) liegt der Normalbereich der Meßwerte:

$$\text{PAH-Clearance bei Männern} \quad 650 \pm 150 \text{ ml/min/173 cm}^2$$

$$\text{PAH-Clearance bei Frauen} \quad 625 \pm 125 \text{ ml/min/173 cm}^2$$

$$\text{Inulin-Clearance bei Männern} \quad 125 \pm 25 \text{ ml/min/173 cm}^2$$

$$\text{Inulin-Clearance bei Frauen} \quad 115 \pm 15 \text{ ml/min/173 cm}^2$$

Dabei ist zu berücksichtigen, daß durch das Alter der Untersuchten die Normalwerte für die Inulin- und PAH-Clearance verändert werden. Vom 20. bis 90. Lebensjahr fallen C_{In} und C_{PAH} in gleichem Verhältnis ab. Zwischen 80 und 90 Jahren beträgt sie nur noch die Hälfte der früheren Normalwerte. WATKIN et al. (1955) drückt dies in folgender Regressionsgleichung aus:

$$C_{In} = 157,0 - (1,16 * \text{Alter} \text{ [in Jahren]})$$

$$C_{PAH} = 820,2 - (6,75 * \text{Alter} \text{ [in Jahren]})$$

4.2. Störfaktoren der Clearance-Untersuchung

4.2.1. Interferenz bei der Analyse von Inulin und PAH

Die Inulinbestimmungsmethode beruht auf einer Reaktion der durch Hydrolyse freigesetzten Fruktose mit Resorcin. Da jedoch Resorcin auch mit anderen Kohlehydraten, wie z.B. Glukose, reagiert, können bei Diabetikern Ungenauigkeiten bei der Inulin-Bestimmung auftreten, wenn sich die Glukosekonzentration im Blut oder Harn während der Versuchsdauer ändert.

Bei der Analyse von PAH ist darauf zu achten, daß neben PAH auch andere Stoffe - wie Novocain, Sulfonamide und Substanzen mit freier Aminogruppe - diazotiert werden und damit die Reaktion verändern können, weshalb vor der Untersuchung alle Medikamente abzusetzen sind.

4.2.2. Beeinflussung der PAH-Ausscheidung

Die Fähigkeit der Niere tubulär zu sezernieren ist begrenzt. Zahlreiche Substanzen - wie Sulfonamide, Phenylbutazon, Salizylate und Röntgenkontrastmittel - werden durch dasselbe Transportsystem wie PAH im proximalen Tubulus sezerniert (SARRE 1976). So kann es geschehen, daß bei gleichzeitiger Gabe mehrerer derartig ausgeschiedener Stoffe es zu einer kompetitiven Hemmung kommt. Dies trifft z.B. zu, wenn während hochdosierter Penicillintherapie die PAH-Clearance bestimmt wird. Eine derartig wechselseitige Beeinflussung wird auch bei Nitrofurantoin, Coronamid, Perabrodil und Cephalotin beobachtet (GLADTKE et al. 1973). Stoffwechselprodukte - wie Lactat, Pyruvat und Acetat - bewirken eine verstärkte PAH-Ausscheidung (REUBI 1970).

4.2.3. Verteilung der Testsubstanzen

Bei Ödemen und Hyperalbuminämie kommt es zu Unterschieden in der Verteilung der Testsubstanzen. Hormone, wie Östrogene, Thyroxin und Aldosteron sowie Änderung der Natrium-Zufuhr wirken sich auf das physiologisch aktive Volumen der extrazellulären Flüssigkeit aus (MERTZ 1962), das MERTZ (1956) und KREIENBERG (1953) mit ca. 16 % des Körpergewichtes angeben. Die Bestimmung dieses Wertes erfolgte nach der von MERTZ (1957a) beschriebenen Methode mit Inulin. MERTZ führte diese Untersuchung an 55 Serienbestimmungen bei 15 Normalpersonen durch.

Bei diesem Kollektiv handelte es sich um nicht oedematöse, herz-, nieren- und lebergesunde jüngere Patienten.

Unsere Untersuchungsergebnisse wurden dazu im Gegensatz bei 25 Patienten mit unterschiedlicher Einschränkung der Nierenfunktion gewonnen. Trotzdem stimmten bei der Messung des Verteilungsraumes bei unseren Patienten die Werte mit den von MERTZ (1956) und KREIENBERG (1953) aufgeführten Daten und ihrer Relation zum Körpergewicht gut überein. Der Mittelwert unserer Messung lag bei etwa 15 % des Körpergewichtes. Eine Abhängigkeit des Verteilungsraumes von der jeweiligen Albumin-Konzentration konnte nicht gefunden werden.

Eine Beeinflussung des Verteilungsraumes auf die Nieren-Clearance bzw. eine Beziehung zwischen beiden Parametern war bei den unterschiedlichen Messwerten für den Verteilungsraum nicht festzustellen.

4.3. Vor- und Nachteile der konventionellen Clearance-Technik

4.3.1. Konstanter Plasmaspiegel

Eine Clearance-Methode, die einen konstanten Plasmaspiegel zur Voraussetzung hat, kann diesen nur dann erreichen, wenn der Verteilungsvorgang der Testsubstanz abgeschlossen ist (steady-state). Nur dann läßt sich aus der Plasmakonzentration und der Urinausscheidung die renale Clearance berechnen. Das Erreichen eines steady-state kann durch eine Vorinjektion (prime-dose) einer größeren Menge Testsubstanz verkürzt erreicht werden (EPPLER et al. 1955). Bei der Infusion von Inulin

in der hier angewendeten Konzentration und Geschwindigkeit führt nach MERTZ (1957a) erst nach fünf bis sechs Stunden zu einem steady-state. Nach MERTZ (1957a) ist durch eine Vorinjektion (prime-dose) das steady-state jedoch in ca. einer Stunde erreicht. Die von uns beobachtete geringe Varianz der Meßwerte für den Inulin-Verteilungsraum zeigen deutlich, daß zu Beginn der Untersuchung die Verteilungsvorgänge bereits abgeschlossen waren. Bei Ödematösen Patienten ist jedoch mit einer erheblichen Verlängerung des Zeitraumes zu rechnen, in der das Fließgleichgewicht erreicht wird.

4.3.2. Blasenkatheter

Bei der konventionellen Clearance-Methode ist es erforderlich, die Urinproduktion in der Zeiteinheit exakt zu bestimmen. Hierzu ist das Einlegen eines Dauerkatheters erforderlich. Selbst durch den Blasenkatheter ist es nicht immer möglich, die Urinproduktion exakt festzustellen. Die Lage des Patienten während der Untersuchung ermöglicht nicht immer die vollständige Entleerung der Blase. Auch durch die Ausspülung der Blase mit Aqua bidest. ist es nicht immer möglich, den Blasenurin quantitativ zu gewinnen.

Während der Untersuchung ergibt sich die Notwendigkeit den Urinfluß konstant zu halten. Der konstante Fluß ist erforderlich, um Fehler in der Urinanalyse durch "Speicher- und Auswascheffekte" in den ableitenden Harnwegen zu vermeiden (MERTZ 1965). Neben der adäquaten Flüssigkeitszufuhr erfordert dies eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz schon vor der Untersuchung. Hierdurch kann erreicht werden, daß keine Flüssigkeit sequestriert wird oder eine inadäquate ADH-Aktivität die ausreichende Harnmenge verhindert.

Ein ganz entscheidender Nachteil der konventionellen Clearance-Methode ist der hier immer notwendige Blasen-katheter. Hierdurch kommt es neben der Belästigung des Patienten zu einem nicht unerheblichen Infektionsrisiko. Jede instrumentelle Manipulation im Bereich der ableitenden Harnwege trägt das Risiko einer aufsteigenden Infektion in sich (MITCHELL et al. 1962, COX et al. 1961).

Ein weiterer Nachteil der konventionellen Clearance-Methode mit simultaner Urin- und Serumanalyse ist die Notwendigkeit, einen genauen Zeitplan einzuhalten, da die Urinausscheidung auf die Zeiteinheit bezogen werden muß. Hierdurch erweist sich diese Methode als sehr personalintensiv.

4.3.3. Beurteilung der Clearance-Methode mit gleichzeitiger Urin- und Serumanalyse

Obwohl diese Untersuchung personell aufwendig und belastend für den Patienten ist, indem man ihn u.a. der Gefahr einer Infektion der ableitenden Harnwege durch den Katheter aussetzt, stellt die Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance mit der konventionellen Technik nach Ansicht von MERTZ (1965) die beste Methode zur Feststellung des Grades renaler Funktionseinschränkungen dar. REUBI (1970) betrachtet diese Clearance-Technik - neben der Nierenbiopsie - als wichtigste Errungenschaft der nephrologischen Diagnostik der letzten zwanzig Jahre.

4.3.4. Alternative Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion

a) Kreatinin

Die Bestimmung des Plasmakreatinins ergibt einen groben Parameter für die Beurteilung der jeweiligen Nierenfunk-

tion (SCHIRMEISTER 1964a, 1964b). Ein Unsicherheitsfaktor ist die Bestimmungsmethode des Kreatinins. Ohne auf die Problematik der Kreatinin-Bestimmung eingehen zu wollen, (siehe hierzu REUBI 1960), kann festgestellt werden, daß bei Kreatininwerten über 2,5 mg % die Kreatinin-Konzentration ein guter Parameter der Nierenfunktion ist. Wir konnten bei der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Beziehung zwischen den jeweiligen Kreatinin-Konzentrationen und den mit verschiedenen Methoden gewonnenen Werten für die GFR finden. Die große Streuung läßt aber für den Einzelfall keine Aussage zu.

Darüberhinaus hat REUBI (1960) zeigen können, daß eine normale Kreatinin-Konzentration im Serum durchaus mit einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion gekoppelt sein kann. Dies trifft vor allem auf Kreatinin-Werte zwischen 1,0 und 1,2 mg % zu. Hier kann die Nierenfunktion schon auf zwei Drittel der Norm abgefallen sein. Man bezeichnet diesen Bereich als den "Kreatinin-blinden Bereich".

Als Anhaltspunkt für die Einschränkung der Nierenfunktion kann folgende Beziehung (Tab. XI) des Serum-Kreatinins und der Nierenfunktionseinschränkung gelten (REUBI, 1960).

Plasmakreatinin (mg %)	Nierenfunktion (% der Norm)
1,5	50
2	30
3	20
4	15
6	10
11	5

Tab. XI : Beziehung zwischen Plasmakreatinin und Nierenfunktion (REUBI 1960).

Die Kreatinin-Clearance, die sich in Europa im Gegensatz zu den USA nie ganz durchsetzen konnte, muß ebenfalls als ein nur grobes Maß für die GFR angesehen werden. In niedrigen Konzentrationen erfüllt Kreatinin alle Forderungen, die an eine ideale Clearance-Substanz gestellt werden müssen. Die Schwierigkeiten, die sich aus der Bestimmung des Kreatinins im Serum und Urin sowie aus nicht vermeidbaren Fehlern bei der Urinsammlung ergeben, können die Kreatinin-Clearance nur als groben Anhaltspunkt für die Messung der GFR gelten lassen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde auf die Berechnung der Kreatinin-Clearance zu Vergleichszwecken verzichtet, da die Urinsammlung nach der Stoppuhr und über einen Blasenkatheter in der täglichen Praxis eine nie zu verwirklichende Bedingung darstellen. Es hat sich aber gezeigt, daß die Kreatinin-Clearance bei optimaler Technik einen brauchbaren Anhalt für die aktuelle Nierenfunktion ergibt, wie sie z.B. bei der Anwendung differenter Medikamente erforderlich sein kann.

b) Single-Shot-Clearance

Bei der Single-Shot-Clearance wird eine Substanz, für die die Anforderungen an eine brauchbare Clearance-Substanz zutreffen, schnell injiziert und aus deren Konzentrationsabfall im Serum die Nierenclearance bestimmt. Nach anfänglich steilem Abfall der Serumkonzentration, der durch die Verteilung der Substanz erklärt wird, kommt es in einer zweiten Phase zu einem langsamen, exponentiellen Abfall der Serumkonzentration. Unter der Annahme, daß weitere Verteilungsvorgänge ausgeschlossen sind, ist dieser Abfall ein Maß für die renale Elimination und damit der Clearance. Der

exponentielle Abfall der Serumkonzentration dient zur Berechnung der renalen Clearance. Diese Methode kann aber nur im Idealfall der ausschließlichen intravasalen Verteilung Gültigkeit besitzen (MERTZ 1962), denn nach einer einmaligen Injektion wird zu keinem Zeitpunkt ein Konzentrationsausgleich der Testsubstanzen in ihrem Verteilungsvolumen erreicht (EPPLER et al. 1955). Bei jeder größeren Streuung der Meßwerte ergibt sich die Schwierigkeit, die Neigung der Geraden, und damit die Elimination durch die Niere, exakt zu bestimmen.

Die Single-Shot-Methode findet vor allem in der Nuklearmedizin Anwendung und wird u.a. mit Co^{57} -Vitamin B_{12} , Cr^{51} -EDTA und ^{131}Jod -Hippursäure durchgeführt.

Bei Vitamin B_{12} konnte NELP et al. (1964) eine Proteinbindung von ca. 8% nachweisen. Andere Untersuchungen sprechen sogar von einer Proteinbindung von bis zu 30% (FOLEY 1966). Somit ist Co^{57} -Vitamin B_{12} nur bedingt als Substanz zur Bestimmung der Nieren-Clearance anzusehen. Die unkorrigierte Co^{57} -Vitamin B_{12} Clearance ist deshalb nicht zulässig.

TRUNINGER (1968), der die Standard-Clearance-Technik mit der Single-Shot-Injektion-Technik verglich, erreicht in seinen Untersuchungen eine gute Korrelation zwischen Cr^{51} -EDTA und der konventionellen Inulin-Clearance. Ebenso berichten HEIDLAND et al. (1974) über eine gute Übereinstimmung der von ihnen gemessenen Cr^{51} -EDTA-Clearance mit der konventionellen Inulin-Clearance.

Die Verwendung von ^{131}Jod -Hippursäure zur Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes ergab bisher keine befriedigende Lösung. Nach BONATZ et al. (1967) liegt die

^{131}Jod -Hippursäure-Clearance durchschnittlich 20 % niedriger als die PAH-Clearance, was teils auf die Eiweißbindung, teils auf die Jodabspaltung zurückgeführt wird (BONATZ et al. 1967). PIXBERG et al. (1971) erreichen durchschnittlich 15 % niedrigere Werte. Auf die Problematik der Anwendung radioaktiver Testsubstanzen für Clearance-Untersuchungen sei hier nur hingewiesen.

4.4. Alternativ-Clearance ohne Urinsammlung

Die hier vorgestellte alternative Technik zur Erfassung der renalen Clearance beruht auf einem Prinzip, welches in der Endokrinologie zur Bestimmung der metabolischen Clearance-Rate von Hormonen, vorwiegend Steroidhormonen, verwendet wird (TAIT et al. 1962).

Da die von uns zur renalen Clearance-Bestimmung herangezogenen Substanzen Inulin und PAH beim Menschen ideale Substanzen ohne extrarenale Ausscheidung und ohne Metabolismus sind, entspricht die auf diesem Wege errechnete Clearance der renalen Clearance.

4.4.1. Konstanter Plasmaspiegel

Ebenso wie bei der konventionellen Meßtechnik setzt die hier vorgestellte Alternativ-Clearance-Technik einen konstanten Plasmaspiegel voraus. Es muß also ein Fließgleichgewicht der Testsubstanzen zwischen Zufuhr und Ausfuhr - nachdem alle Kompartimente gleichmäßig gefüllt sind - herrschen, das durch die Dauerinfusion gewährleistet wird.

4.4.2. Wegfall des Blasenkatheterismus und der Urinsammlung

Das Risiko und die Belastung des Blasenkatheters wird für den Patienten vermieden und die Untersuchung wird für ihn und das Personal weniger aufwendig, da die erforderlichen Blutentnahmen entgegen dem genauen Zeitplan bei der konventionellen Methode nicht an einen fixen Zeitpunkt gebunden sind. Es können hierdurch parallel von einer Hilfsperson ohne Schwierigkeiten mehrere Patienten gleichzeitig während der Untersuchung betreut werden.

Eine weitere Vereinfachung besteht in dem Verzicht auf die Urinsammlung. Der Unsicherheitsfaktor, der in dem genauen Erfassen der Urinmenge besteht, wird ausgeschaltet. Die Analyse zur Bestimmung der Testsubstanzen wird dadurch auf je drei Doppelbestimmungen reduziert, falls die zweimalige Serumuntersuchung angewandt wird.

Einziger Nachteil der hier vorgestellten Alternativ-Methode der Clearance-Untersuchung ist, daß die gleichzeitige Behandlung körpereigener Substanzen durch die Niere nicht miterfaßt werden kann. Es sind dies u.a. die osmolare-Clearance, die Kreatinin-Clearance, die Wasserrückresorption und Untersuchungen über Transportmaxima des Tubulussystems. Dies dürfte aber für den klinischen Bereich ohne Konsequenzen sein.

4.4.3. Vergleich der alternativen Methode mit der konventionellen Clearance-Technik

Die Gegenüberstellung der hier verwendeten unterschiedlichen Clearance-Methoden zeigt, daß beim Vergleich zwischen der konventionellen Clearance mit drei Serum- und Urin-Analysen und der konventionellen Clearance mit

nur zwei Sammelperioden kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Dies gilt sowohl für die Inulin- als auch für die PAH-Clearance.

Der Vergleich der von uns geprüften alternativen Clearance-Methode mit der Bezugs-Methode zeigt sowohl mit drei Meßperioden als auch mit zwei Meßperioden ein hohes Maß an Übereinstimmung.

Die mit statistischen Methoden nachzuweisende gute Übereinstimmung zwischen allen hier verwendeten Clearance-Methoden zeigt, daß jede dieser vorgestellten, von der Bezugs-Methode abweichenden Clearance-Methoden, ohne Verlust von Genauigkeit für die klinische Praxis herangezogen werden kann. Die gute Übereinstimmung wurde nicht nur bei normalen Clearances, wie sie von EARLE und BERLINER (1946) bei drei Patienten gefunden wurde, sondern auch bei eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet. Der Vergleich der Varianz ergibt einen Vorteil für die Methode ohne Urinsammlung.

4.5. Schlußfolgerung

Aus den hier vorgestellten Untersuchungsergebnissen läßt sich ableiten, daß eine Clearance-Untersuchung mit Inulin und PAH ohne Einbuße an Genauigkeit durch die Analyse der Inulin- und PAH-Konzentration in der Infusionslösung, die zur Aufrechterhaltung des steady-state dient, der Infusionsgeschwindigkeit und zweimaliger Serumanalysen durchgeführt werden kann.

Für den Patienten entfällt der belastigende und nicht risikolose Blasenkatheter, für die Hilfskräfte entfällt die Einhaltung des genauen Zeitplanes. Damit kann im klinischen Alltagsbetrieb sowohl die Zahl der untersuchten Patienten als auch die Zahl der Untersuchungen bei einzelnen Patienten erhöht werden.

5. Zusammenfassung

=====

An 25 Patienten wurden simultan das Glomerulumfiltrat (GFR = Inulin-Clearance), der effektive renale Blutplasmafluß (ERPF = PAH-Clearance), der physiologisch aktive Anteil des extrazellulären Flüssigkeitsraumes (ECF), die Harnstoff-N- und Kreatinin-Konzentration im Serum und das Serum-Albumin bestimmt.

Die Clearance-Bestimmungen erfolgten gleichzeitig mit zwei Methoden:

- a) mit der üblichen Clearance-Untersuchung mit PAH- und Inulin-Analysen im Serum und Urin
- b) mit einer Clearance-Technik, die sich auf Serum-Analysen und die Bestimmung der Infusionsrate der Clearance-Substanz beschränkt.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Die durch die Bestimmung der Inulin-Clearance nach der üblichen Technik gewonnenen Werte unterscheiden sich nicht von denen, die nach der Clearance-Technik ohne Urinsammlung bestimmt wurden.
- 2) Die Meßergebnisse bei der Bestimmung der PAH-Clearance, die mit beiden Methoden gewonnen wurden, unterscheiden sich ebenfalls nicht voneinander.
- 3) Die Bestimmung der Clearance ohne Urinsammlung zeigt bei beiden Substanzen die geringere Varianz.

- 4) Eine Abhängigkeit der Inulin- und PAH-Clearance vom extrazellulären Flüssigkeitsraum, Harnstoff-N- und Kreatinin-Konzentration im Serum und vom Serum-Albumin ließ sich bei unseren Patienten, die verschiedene Grunderkrankungen aufwiesen, nicht feststellen.
- 5) Auf Grund der hier erzielten Ergebnisse und der Vereinfachung der Clearance-Technik ist die Methode ohne Urinsammlung für die Klinik zu empfehlen, da sie ohne Verlust an Genauigkeit mit weniger Aufwand und Risiko verbunden ist.

Literaturverzeichnis

=====

Baumann, K., Oelert, H., Rumrich, G., Ullrich, K.J.

Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrates
beim Warmblütler geeignet?

Pflügers Arch. ges. Physiol. 282 (1965) 238

Bonatz, K.G., Hardt, H., Adam, W.E., Bettge, S.

Probleme der Bestimmung des renalen Plasma-
stromes mit o-J¹³¹-Hippursäure.

Klin. Wschr. 45 (1967) 814

Corcoran, A.C., Page, I.H.

A method for the determination of mannitol
in plasma and urine.

J. Biol. Chem. 170 (1947) 165

Cox, C.E., Hinman, F.

Experiments with induced bacteriuria vesical
emptying and bacterial growth on the mechanism
of bladder defense to infection.

J. Urol. 86 (1961) 739

Deutsch, E.

Mitteilungen zur Nierenclearance. Eine einfache
Methode zur quantitativen Bestimmung der Läu-
lose und des Inulins im Harn und im Serum.

Klin. Med. 4 (1949) 81

Earle, D.P. jr., Berliner, R.W.

A simplified clinical procedure for measurement
of glomerular filtration rate and renal plasma
flow.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 62 (1946) 262

- Elkinton, J.R., Juth, E.J., Webster jr., G.D.,
McCance, R.A.
The renal excretion of hydrogen ion in renal
tubular acidosis. I. Quantitative assessment
of the response to ammonium chlorids as an
acid load.
Amer. J. Med. 29 (1960) 554
- Eppler, F., Harth, O., Kreienberg, W., Mertz, D.P.
Die Einstellung des Fließgleichgewichtes von
Inulin im extracellulären Raum.
Z. exper. Med. 126 (1955) 450
- Fawcett, J.K., Scott, J.E.
A rapid and precise method for the determination
of urea.
J. clin. Path. 13 (1960) 156
- Foley, T.H., Jones, N.F., Ciapham, W.F.
Renal clearance of Co⁵⁷ cyanocobalamin. Import-
tance of plasma protein binding.
Lancet 1966/II, 86
- Frey, H.
Über die renale Exkretion von Inulin.
Klin. Wschr. 1958/I, 11
- Gladtko, E., von Hattingberg, H.M.
Pharmakokinetik.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1973)
- Heidland, A., Kult, J., Röckel, A., Hennemann, H.M.
Wertigkeit verschiedener Clearance-Verfahren
in der nephrologischen Diagnostik.
Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
Hrsg. Kluthe, R., Oechslen, D. Thieme-Verlag
Stuttgart (1974)

Kreienberg, W.

Die Bedeutung des Verteilungsvolumens der
Clearancesubstanzen.

Ber. ges. Physiol. 162 (1953) 358

Mandel, E.E., Jones, F.L., Willis, M.J., Cargill, W.H.

Renal excretion of creatinine and inulin in man.

J. Labor and clin. Med. 42 (1953) 621

Mertz, D.P.

Kritische Betrachtungen über das Problem der
Körperflüssigkeitsmessung beim Menschen.

Klin. Wschr. 34 (1956) 887

Mertz, D.P.

Verfahren zur serienmäßigen Simultanbestimmung
des physiologisch aktiven Teils des Extrazellu-
lär-raumes und der Nierenfunktion beim Menschen.

Ärztl. Forschung 11 (1957a) 8

Mertz, D.P.

Über die extrarenale Clearance renaler Clearance-
substanzen beim Menschen.

Ärztl. Forschung 11 (1957b) 11

Mertz, D.P.

Über die Abhängigkeit der renalen Hämodynamik
von den Bedingungen im Wasser- und Salzhaushalt.

Z. klin. Med. 157 (1961) 1

Mertz, D.P.

Die extrazelluläre Flüssigkeit.

G. Thieme, Stuttgart, 1962

Mertz, D.P.

Moderne Clearance-Verfahren.

Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1772

Mertz, D.P.

Tagesrhythmische Schwankungen der Nierenfunktion.

Fortschr. Med. 94 (1976) Nr. 28 1546

Mitchell, J.P., Slade, N., Linton, K.B.

Instrumental bacteraemia and its prevention.

Brit. J. Urol. 34 (1962) 454

Möller, E., McIntosh, J.F., van Slyke, D.D.

Studies of urea excretion. II. Relationship
between urine volume and the role of urea ex-
cretion by normal adults.

J. clin. Invest. 6 (1928) 427

Nelp, W.B., Wagner, H.N., Reba, R.C.

Renal excretion of vitamin B₁₂ and its use in
measurement of glomerular filtration rate in man.

J. Lab. clin. Med. 63 (1964) 480

Pixberg, H.U., Hilger, P., Zielske, F., Bahlmann, J.,
Gollnisch, H.J.

Vergleichende Untersuchungen über die Bestimmung
des effektiven Nierenplasmastromes mit PAH und
o-¹³¹J-Hippursäure.

Dtsch. med. Wschr. 3 (1971) 117

Plenert, W., Heine, W. (zitiert nach)

Normalwerte.

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1973

Pullmann, T.N., Alving, A.D., Dern, R.J., Landowne, M.
The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man.

J. Lab. clin. Med. 44 (1954) 320

Reubi, F.

Nierenkrankheiten.

Hans Huber-Verlag, Bern Stuttgart Wien (1960)

1. Auflage

Reubi, F.

Clearance Tests in clinical medicine.

Thomas, Springfield 1963

Reubi, F.

Nierenkrankheiten.

Hans Huber-Verlag, Bern Stuttgart Wien (1970)

2. Auflage

Richards, A.N., Westfall, B.B., Bott, P.A.

Renal excretion of inulin, creatinin and xylose in normal dogs.

Proc. Soc. exp. Biol. 32 (1934) 73

Rick, W.

Klinische Chemie und Mikroskopie.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1974)

Richterich, R.

Klinische Chemie.

Karger-Verlag Basel (1971)

Sachs, L.

Angewandte Statistik 4. Auflage
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1973)

Sarre, H.

Nierenkrankheiten.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

Schirmeister, J., Willmann, H., Kiefer, H.

Plasmakreatinin als grober Indikator der Nieren-
funktion.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964a) 1018

Schirmeister, J., Willmann, H., Kiefer, H., Hallauer, W.

Für und wider die Brauchbarkeit der endogenen
Kreatininclearance in der funktionellen Nieren-
diagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964b) 1640

Shannon, J.A.

The renal excretion of creatinine in man.
J. clin. Invest. 14 (1935a) 403

Shannon, J.A., Smith, H.W.

The excretion of inulin, xylose and urea by
normal and phlorizinized man.
J. clin. Invest. 14 (1935b) 393

Smith, H.W., Goldring, W., Chasis, H.

The measurement of the tubular excretory mass
effective blood flow and filtration rate in the
normal human kidney.
J. clin. Invest. 17 (1938) 263

Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B.,
Graber, M.

The renal clearance of substituted hippuric acid
derivates and other aromatic acids in dog and man.
J. clin. Invest. 24 (1945) 388

Smith, H.W.

The kidney. Structure and function in health
and disease.

Oxford university press. New York (1951)

Tait, J.F., Little, B., Tait, S.A.S., Flood, C.

The metabolic clearance rate of aldosterone in
pregnant and non pregnant subjects estimated by
both single injection and constant infusion
methods.

J. clin. Invest. 41 (1962) 2093

Truniger, A., Donath, A., Kappeler, M.

Simplified clearance techniques. The single
injection method and its modifications.

Helv. med. acta 34 (1968) 116

Watkin, D.M., Shock, N.W.

Age-wise standard value for C_{In} , C_{PAH} and
 Tm_{PAH} in adult males.

J. clin. Invest. 34 (1955) 969

Wesson, L.G. jr., Lauler, D.P.

Diurnal cycle of glomerular filtration rate and
sodium and chloride excretion during responses
to altered salt and water balance in man.

J. clin. Invest. 40 (1961) 1967

Am 21. März 1947 wurde ich als Sohn des Postober-
amtsrates Hans Lahme und seiner Ehefrau Maria geb.
Meßler in Arnsberg geboren.

Nach der Einschulung 1953 in Norderney zogen wir
1956 nach Arnsberg um. Ab Ostern 1958 besuchte ich
das dortige Gymn. Laurentianum. 1966 wechselte ich
zur Stiftsschule St. Johann in Amöneburg (Marb.),
wo ich dann 1969 das Abitur ablegte. Anschließend
begann ich eine pharmazeutische Ausbildung, die ich
1971 mit dem Vorexamen abschloß.

Zum WS 1972 begann ich das Studium der Medizin an der
Universität Düsseldorf. Zur Zeit befinde ich mich im
letzten Studienabschnitt an den Städt. Krankenanstalten
Krefeld.

Dank sagen möchte ich hiermit Herrn Prof. Dr. Schneider für die Überlassung der Arbeitsräume und Herrn Dr. Schnurr, der durch seine bereitwillige Unterstützung mir die Arbeit erleichtert hat.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern des nephrologischen Labors.

